

# Investigaciones en complejidad y salud

Facultad de Medicina

Grupo de Investigación Complejidad y Salud Pública

n.º 30

Año 6  
julio-agosto 2024  
ISSN: 2805-6663

**El neutrófilo y la inmunidad,  
mucho más que lucha**



UNIVERSIDAD  
**EL BOSQUE**  
Editorial

---

Carlos Javier Ramírez Pastran

Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1229-168X>

---

Año 6, n.º 30, julio-agosto 2024 | ISSN: 2805-6663

# **Investigaciones en complejidad y salud**

---

Facultad de Medicina

---

Grupo de Investigación en Complejidad y Salud Pública

---

## **n.º 30**

---

### **El neutrófilo y la inmunidad, mucho más que lucha**

---

© Universidad El Bosque

© Editorial Universidad El Bosque

© Carlos Javier Ramírez Pastran

Rectora: María Clara Rangel Galvis

Vicerrector de Investigaciones: Gustavo Silva Carrero

Editor Universidad El Bosque:

Miller Alejandro Gallego Cataño

Coordinación editorial: Leidy De Ávila Castro

Corrección de estilo: Estefany Escallón Ibáñez

Dirección gráfica y diseño: María Camila Prieto Abello

Vicerrectoría de Investigaciones

Editorial Universidad El Bosque

Av. Cra 9 n.º 131A-02, Bloque A, 6.º piso

+57 (601) 648 9000, ext. 1352

[editorial@unbosque.edu.co](mailto:editorial@unbosque.edu.co)

[www.editorial.unbosque.edu.co](http://www.editorial.unbosque.edu.co)

Bogotá D.C., Colombia

Agosto de 2024

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales

Universidad El Bosque | Vigilada Mineducación. Reconocimiento como universidad: Resolución 327 del 5 de febrero de 1997, MEN. Reconocimiento de personería jurídica: Resolución 11153 del 4 de agosto de 1978, MEN. Reacreditación institucional de alta calidad: Resolución 13172 del 17 de julio de 2020, MEN.



616.079 R177

Ramírez Pastran, Carlos Javier

El neutrófilo y la inmunidad, mucho más que lucha / Carlos Javier Ramírez Pastran ; editor Miller Alejandro Gallego Cataño. Bogotá (Colombia): Editorial Universidad El Bosque, Vicerrectoría de Investigaciones, Facultad de Medicina, Grupo de Investigación Complejidad y Salud Pública, 2024.

Investigaciones en complejidad y salud

Año 6, No. 30, julio-agosto 2024

66 páginas

ISSN: 2805-6663

DOI: <https://doi.org/10.18270/wpcs.n6.30>

1. Inmunología 2. Inmunidad celular 3. Reconocimiento celular 4. Células

I. Ramírez Pastran, Carlos Javier II. Gallego Cataño, Miller Alejandro III. Universidad El Bosque IV. Vicerrectoría de Investigaciones V. Facultad de Medicina VI. Grupo de Investigación Complejidad y Salud Pública.

Fuente. SCDD 23ª ed. - Universidad El Bosque. Biblioteca Juan Roa Vásquez (mayo de 2025) - LM

# Contenido

<b>1</b>	El neutrófilo y la inmunidad, mucho más que lucha	Pág. 6
<b>2</b>	Una breve reseña histórica	Pág. 12
<b>3</b>	¿Qué son los neutrófilos?	Pág. 20
<b>4</b>	Mi desacuerdo con Mukherjee	Pág. 34
<b>5</b>	Neutrófilos en algunos contextos específicos	Pág. 38
<b>6</b>	El problema de fondo: concepto de inmunidades	Pág. 46
<b>7</b>	A manera de conclusión	Pág. 54
<b>8</b>	Referencias	Pág. 58

1.

**El neutrófilo  
y la inmunidad,  
mucho más que lucha**

Había transcurrido un par de meses desde que dejé la facultad, y ya me encontraba bastante adaptado a la población donde ahora ejercía mi actividad clínica. Aunque el calor en el Magdalena Medio colombiano no se compara con el monzónico de la India, esa madrugada era particularmente sofocante. Durante un turno a las 12 a. m., llegó una mujer quejándose de fuertes dolores en el pecho. Me contó que llevaba más de dos semanas con esos síntomas, pero esa noche el dolor era insoportable. Aún con el nerviosismo típico de un médico recién graduado, me preparé para lo peor y comencé a indagar en su historia. Ella, una mujer de veintiocho años sin hijos, trabajaba como cajera en el único supermercado del pueblo. Me aseguró que evitaba comportamientos riesgosos y lo único que mencionó fue un dolor ocasional en las rodillas.

Al examinarla, la auscultación resultó normal. Presentaba un leve dolor a la palpación de las articulaciones costocondrales, pero lo que más me llamó la atención fueron las mucosas pálidas y las telangiectasias en su cara. El cuadro no me pareció típico de angina y, aunque el EKG salió normal, podría haber manejado el caso como una costocondritis de Tietze y enviado a la paciente a casa. Sin embargo, entre la curiosidad, la temeridad o la ignorancia propias del médico novato, apareció un impulso de investigar esas telangiectasias, que no presentaban la típica deformación cosmética y, definitivamente, las mucosas pálidas en una mujer robusta debían justificarse mejor en ese contexto. Decidí pedir algunos exámenes disponibles, propios de un primer nivel como en el que me hallaba: un cuadro hemático, proteína C reactiva, análisis de orina y una velocidad de sedimentación globular (vsg). A pesar de que la vsg es inespecífica, la utilizaba con frecuencia para aproximarme indirectamente al fibrinógeno. Llamé a la bacterióloga, con quien ya había tenido desacuerdos. Ella insistió en que la proteína C era un buen sustituto; sin embargo, en esta oca-

sión la vsg había demostrado tener un propósito más claro que la proteína C por sí sola. Siempre he desconfiado de la aplicación estricta de la estadística en la práctica médica (epidemiología), por lo que preferí desarrollar mi diagnóstico basado en la fisiopatología.

Dos horas después, la paciente, algo aliviada por el analgésico que le administré, insistía en saber si le daría el alta o una incapacidad. Le expliqué que había algo en su condición que me preocupaba, señalando las anormales arañas en su cara. Los resultados de los análisis confirmaron mis sospechas: tenía una anemia moderada y un conteo dramático de neutrófilos de 70 por microlitro, además la vsg y la PCR se hallaban elevadas y me indicaban un cuadro agudo inflamatorio. Me encontraba en un centro de primer nivel con solo tres camillas de observación y una zona de procedimientos, con dos auxiliares de enfermería y una ambulancia a disposición.

Mi inexperiencia me llevó a una preocupación extrema. Inicé tratamiento con el mejor antibiótico disponible, ampicilina con sulbactam, y establecí un humilde aislamiento en la zona de observación mientras procedía con la remisión. La paciente estaba afiliada a una EPS subsidiada que, en esos momentos, estaba en liquidación, lo que no auguraba grandes esperanzas. Sin embargo, en una hora ya había conseguido traslado a un centro de segundo nivel en Zipaquirá. Con esta decisión, inadvertidamente, gané una enemiga más: una auxiliar que desde entonces dejó de saludarme, al tener que emprender semejante viaje.

El relato anterior intenta mostrar la importancia manifiesta de los neutrófilos dentro de un contexto de salud organísmica, representada en mi angustia, toda vez que, aunque han pasado los años, mi conducta ante un caso similar no habría cambiado significativamente.

En el presente escrito intentaré explorar un poco la afirmación anterior. Los neutrófilos desempeñan un papel

clave en el mantenimiento de la salud orgánica. Intentaré demostrar que, más que un luchador (que sin duda lo es), el neutrófilo es un guardián de lo propio, con múltiples funciones. Además, argumentaré que no actúa solo en su labor inmunológica y que hace parte de un complejo andamiaje de redes que funcionan en diferentes escalas de tiempo y, por tanto, soportan el desarrollo del organismo. Para tal fin, planeo iniciar con un esbozo histórico de la inflamación y las heridas; en la antigüedad no se hablaba de los neutrófilos, así que avanzaré desde algunos de los relatos antiguos más evidentes y continuaré por la evidencia de Mechnikoff en la fagocitosis y Ehrlich con sus cadenas laterales. Analizaré el concepto de inmunidad innata y adquirida para exponer algunos argumentos ecosistemáticos que evidencian las falencias de dicha taxonomía y la aleatoriedad inherente a los tratamientos experimentales. Este argumento sólido -desde mi punto de vista- demuestra que, más allá de las diferencias estructurales entre las inmunidades, lo relevante es comprender la inflamación no como un evento patológico, sino como una manifestación de los cambios en el flujo de información que se suceden al interior del organismo. Esta visión, sin duda, se fundamenta en los conceptos de autoorganización y homeorresis.



2.

**Una muy breve  
reseña histórica**

Desde la formación de las sociedades humanas, el cuidado de la minusvalía resulta fundamental como soporte a la sociedad y al desarrollo de la vida (Kessler, 2022). Este hecho ha permitido que, desde tiempos antiguos, se tenga constancia y registro de la evolución, muerte y mejoría de los enfermos. Los relatos antiguos nombraban principalmente a los soldados heridos en combate como seres de extraordinaria resistencia y determinación, tal vez un hecho soportado por la innegable evidencia de sus conquistas territoriales. Sin embargo, lo más relevante era su notable capacidad de recuperación. Los médicos de campaña reconocían de inmediato qué heridas podrían ser tratadas con éxito y cuáles inevitablemente causarían la muerte. La evidencia de esto era el pus. Las campañas de Alejandro Magno proporcionan un testimonio de ello: tras la batalla de Gaugamela, según Arriano –el historiador más preciso en este contexto–, solo diez de los mil soldados heridos perdieron la vida, principalmente debido a la pérdida de sangre y no a infecciones subsecuentes. Aunque no se detallan hallazgos clínicos, se infiere que el uso de la mirra, el ajo, la cúrcuma y el vinagre resultaba efectivo como antiséptico una vez deteriorada la piel. Arriano también menciona que, en el caso de las fracturas, los médicos provocaban la supuración y la fiebre como parte del proceso de recuperación (Morrison, 2022).

Los relatos continúan en la época romana, en el año 2 a.d., con Aulo Cornelio Celsus, quien describe el uso de vendajes, suturas y emplastos en el tratamiento y limpieza de heridas. Además, establece los cuatro signos cardinales de la inflamación (2): rubor, tumor, calor y dolor. Nuevamente, menciona la fiebre y la supuración como garantías de recuperación (Scott, 2004).

En occidente, durante la época medieval –el llamado oscurantismo– se hablaba de miasmas y de la necesidad de evitar el baño, además de promover sangrías excesivas o el

uso de sanguijuelas, tratamientos que, en la mayoría de los casos, empeoraban la condición del enfermo a causa de la hipovolemia.

La medicina occidental sufrió un gran cambio durante las cruzadas, cuando los árabes introdujeron conceptos clave como la aireación de las heridas, la aparición del bimaristán como sitio idóneo de recuperación y, sobre todo, trae los relatos escritos en lo que consideraríamos la evolución natural de la enfermedad. Al-Razi, quien vivió entre 865 y 925 d. C., fue un gran promotor del conocimiento médico y defensor del cuidado del enfermo. En su libro *Kitab al-Hawi fi al-Tibb* (libro comprensivo), intentó sintetizar la medicina del momento, que era una mezcla de las medicinas griegas y romanas con el condimento árabe que traía mucho de la herencia oral egipcia, de milenaria historia. El consumo de pan mohoso, la limpieza de las heridas por horario con cambio de vendajes (Tibi, 2005).

Sin embargo, lo más relevante del asunto era el seguimiento del día a día del enfermo y el registro de las diferentes presentaciones clínicas. Para el caso de las heridas por armas cortopunzantes, se destacaba la importancia de la supuración y se argumentaba en torno a ella como mecanismo de la delimitación de la herida y como evidencia de la necesidad de drenaje del tejido enfermo que supura para aliviarse. Este concepto vale la pena ampliarlo en el contexto de la sabiduría milenaria.

El médico árabe consideraba que el proceso de reparación tenía lugar en la zona donde se había limitado la lesión, y correspondía al médico—en caso de una lesión abscedada— liberarla. Aún no se reconocían los microorganismos, pero empíricamente se entendía que lo que alteraba al organismo salía del cuerpo. La aparición de la fiebre se consideraba positiva, siempre y cuando se observaran signos de mejoría en la herida y la fiebre pudiera controlarse durante la noche.

La mejoría se evidenciaba cuando la herida, aunque intensa, no generaba cambios en otras zonas del cuerpo, la sangre que emanaba era limpia y no oscura ni maloliente. Los signos observados por los médicos árabes medievales indicaban que las propiedades orgánicas estaban vinculadas a su propia capacidad de reparación. Esta ocurría mediante una serie de pasos en los que la labor del médico era, en muchos casos, principalmente contemplativa, y en otros, limitada a intervenciones de sostén para facilitar el restablecimiento funcional. Todo ello, enmarcado en el cuidado integral del enfermo: buena hidratación, alimentación adecuada y un ambiente ventilado y limpio. Nuevamente, el *bimaristán* representaba la clave del proceso desde lo social, al propiciar la recuperación de los heridos en combate (Ansari, 2020).

El concepto de inflamación permaneció con pocos cambios hasta la construcción del concepto de inmunidad, clave a finales del siglo XVIII con la aparición de Edward Jenner.

Jenner fue el responsable de entender el proceso de reparación como una lucha, reconocida ya por los antiguos en la delimitación de lo propio. Diseñó el concepto de un cuerpo que se defiende de lo ajeno a través del reconocimiento de lo extraño, y aquello que lo defiende es producido por el mismo organismo gracias al contacto con lo no propio. El ejemplo donde se fundamentó dicho contexto fue la inmunidad a la viruela observada en una lechera que tocaba pezones con heridas de viruela bovina (o equina) y luego no desarrollaba la enfermedad. Esta observación se consolidó tras realizar actos poco éticos, que incluyeron la inoculación de un niño pobre y la subsiguiente inmunidad (Science Museum, s. f.).

El ejercicio de la medicina continuó muy ligado al de la inmunidad. Con la aparición de vacunas e inmunidades, los niños dejaron de morir con la misma frecuencia de an-

tes y, en los médicos, surgió la idea de una vacuna posible contra la enfermedad. Este hecho—el que obliga a pensar en la inmunidad—se reforzó con la microscopía y la evidencia de células diferentes al interior de la sangre.

Mechnikoff, a finales del siglo XIX, observó en múltiples equinodermos cómo las células del cuerpo respondían a diferentes retos. Vio cómo las células de defensa de estos equinodermos, los celomocitos (aún no se llamados así), ingerían no solo estructuras externas (fagocitosis), sino que también favorecían la reparación de los tejidos. Mechnikoff compartió el Nobel a inicios del siglo XX con Ehrlich; ambos se enfocaron en la inmunidad organísmica (Tauber, 2003).

El ejercicio de Mechnikoff demostró que había una forma en que el organismo trataba de sostener y preservar un medio interno a lo largo de su desarrollo de vital, y esto se debía en parte a la capacidad de estas células de defensa para reconocer lo propio de lo extraño.

La década de 1900 fue una época fascinante, centrada en gran parte en el Charité de Berlín, donde médicos enfocados en la microbiología —como Koch, Virchow, von Behring y Ehrlich— desarrollaron intensamente los marcos teóricos sobre los cuales se sustenta la práctica tradicional de la inflamación y la mayoría de los fenómenos al interior del cuerpo (Charité, s. f.). Más allá de las relaciones espinosas entre ellos —cada uno con una idea distinta, que evidenciaba el ego propio de la época imperial, llena de duelos y dilemas de honor— se debe reconocer que en el Charité se fraguaron varios Nobel y, por tanto, grandes avances médicos. Ehrlich, famoso inmunólogo, es reconocido por formular la teoría de las cadenas laterales (3), una entre muchas teorías que propuso. Esta teoría fue cimentada en sus observaciones al microscopio, que revelaban la selectividad de algunas células frente a los patógenos y células anómalas; observó esta selectividad y sugirió que las pri-

meras respuestas eran celulares, para luego continuar con otras respuestas de naturaleza no celular. El pensamiento de Ehrlich es responsable directo de la separación entre inmunidades innata y adquirida (Greiff, 2016).

Un poco más adelante en el tiempo –para ser exactos, una década después– el entusiasmo por la fagocitosis entre médicos y microbiólogos permitió el reconocimiento de proteínas, algunas termolábiles y otras no. Ambos tipos se relacionaban con la actividad inmunológica del organismo. Jules Bordet denominó a las proteínas no termolábiles como anticuerpos y a las termolábiles como complemento. Además, Bordet demostró experimentalmente aquello que Jenner había supuesto: la reacción antígeno-anticuerpo y la fijación del complemento. Fue merecedor del Nobel por sus descubrimientos en torno a la especificidad de dichas reacciones, que obligaban al sistema a responder frente a lo extraño (Cavaillon, 2019).

Como último apartado relevante de esta sección, podríamos hablar de los descubrimientos a mediados de los noventa del siglo pasado, cuando Hoffman explicó cómo dichas células reconocen lo propio de lo extraño y denominó estos mecanismos tipo *Toll-Like Receptors* (TLRS). Las células usan los TLRS y otros receptores para reconocer los patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMPs) y los patrones moleculares asociados a daño (*Damage-Associated Molecular Patterns*, DAMPs). Este reconocimiento desencadena la producción de sustancias químicas utilizadas para la comunicación, como las citoquinas, quimiocinas y otros mediadores inflamatorios esenciales en la defensa del organismo (O’Neill, 2013).

Estos últimos dos apartados históricos, merecen una consideración especial un poco más adelante.



3.

**¿Qué son los neutrófilos?**

Desde un punto de vista prototípico, los neutrófilos son células de respuesta temprana, que tienen una vida media entre horas y un máximo de siete días. Viven patrullando el medio interno, respondiendo a diferentes concentraciones de sustancias químicas, principalmente histamina, proveniente de las células MAST. Los neutrófilos acompañan a los macrófagos, células residentes en los tejidos, y permiten el reconocimiento de lo extraño, a través de una serie de proteínas expresadas en la membrana, denominadas complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (4). Ambas células – los neutrófilos y los macrófagos– migran siguiendo concentraciones elevadas de sustancias químicas al interior del tejido (quimiotaxis) e ingieren aquello que no reconocen (Xie, 2020). Esta actividad, que en este escrito se presenta de forma simplista, constituye el primer paso en la cascada que supone la respuesta aguda en la inflamación.

El neutrófilo es una célula reconocida como polimorfonuclear, lo que quiere decir que su núcleo tiene una forma no prototípica, más bien segmentada. Se llaman neutrófilos –nombre dado por Ehrlich a finales del siglo XIX– por su poca afinidad tanto a los colorantes básicos como a los ácidos, motivo por el cual se tiñen de un rosa muy suave (Greiff, 2016). Algo interesante de los neutrófilos es que, en sus estadios más inmaduros, su núcleo permanece vagamente segmentado y se tiñe una banda con intensidad, de ahí el nombre de “banda” (neutrófilo inmaduro). Por otro lado, el citoplasma del neutrófilo contiene abundantes enzimas líticas, varias sustancias bactericidas y micolíticas. Es una célula con elevada actividad metabólica y sintética, lo que justifica su apariencia citoplasmática.

La médula ósea permite la maduración del neutrófilo desde una única célula progenitora mielóide, que avanza paulatinamente a mieloblasto. Este último se beneficia de los cambios de concentración de péptidos de pequeño tamaño producidos por células circundantes y por el endote-

lio sinusoidal de la médula. El principal de estos péptidos es el factor estimulante de colonias granulocitos (G-CSF), cuya presencia induce la diferenciación hacia promielocito, el cual ya adquiere actividad sintética enzimática (gránulos primarios) sin perder tamaño. El cóctel peptídico presente en la médula ósea, donde incluso se han aislado quimiocinas, permite que este promielocito avance hacia las células hermanas, incluyendo monocitos, eosinófilos y basófilos. Así, se justifica que la comunicación con el entorno resulta fundamental para determinar qué célula, qué hermano y en qué cantidad debe madurar (Li, 2019).

Siguiendo con la evolución de los neutrófilos, debe mencionarse su imbricación con el monocito, antecesor del macrófago tisular y de la célula dendrítica. Este fenómeno responde a la cohabitación de dichas células en espacios y tiempos específicos, pero con respuestas en escalas temporales diferentes y a concentraciones diferentes del cóctel peptídico. A este deben agregarse el factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF) y la interleucina 3 (IL-3). Ambos son sintetizados y secretados principalmente por las células ya maduras, incluidas las células dendríticas y los linfocitos T colaboradores activados, principales productores de IL-3 (Li, 2019).

Aquí es donde cobra sentido el pensamiento en escalas temporales diferentes. Ante trastornos hematopoyéticos, se ha usado GM-CSF e IL-3, con el resultado de un rápido restablecimiento de los niveles sanguíneos de neutrófilos, aunque no así de macrófagos, que demoran más en su maduración a partir del monocito, y en desarrollar funciones como la reparación o fibrosis del tejido.

Los precursores de los neutrófilos, específicamente los mielocitos, necesitan de cantidades constantes del cóctel para iniciar el desarrollo de los gránulos secundarios, lo cual marca la diferenciación definitiva hacia el neutrófilo. Las pequeñas cantidades de citoquinas circulantes, princi-

palmente interleucina 6 (IL-6), producidas por endotelios y fibroblastos en estados basales, son necesarias para la comunicación celular efectiva y para sostener estados de microinflamación. Estas son suficientes para mantener la tasa de reemplazo celular necesaria para una población con vida media muy corta. Los neutrófilos son las células más abundantes del componente leucocitario. Las estimaciones sugieren que un organismo adulto necesita producir, en promedio, aproximadamente 1200 millones de neutrófilos por día (Li, 2019).

El pánico del caso clínico es justificado, una neutropenia severa se asocia fácilmente con la aparición de infecciones graves, incluyendo las oportunistas.

Para incrementar la diferenciación y maduración de neutrófilos durante estados de inflamación aguda, las concentraciones de IL-6 aumentan, esta vez mediadas por macrófagos, células T y fibroblastos con injuria. Esto permite acelerar el paso de metamielocito a banda, e incluso permitir la salida de bandas a la circulación en mayor número. Las bandas, como se dijo antes, tienen un núcleo más prototípico, pero la verdadera diferencia estriba en la disminución de receptores tipo Toll –descritos por Hoffman en 1996– y de receptores tipo integrina, lo cual reduce su actividad migratoria. De esta peculiaridad morfológica, la de las bandas, se deriva el concepto de agotamiento medular e infecciones severas, ya que un mayor número de formas inmaduras resulta menos efectivo frente al agresor.

Como se ha dicho, los neutrófilos maduros viajan por el torrente sanguíneo, así que sus dinámicas están relacionadas con el flujo de sangre. Si la sangre se detiene, o se disminuyen aquellas características reológicas denominadas flujo laminar, existen cambios en el citoesqueleto que responden rápidamente no solo a la histamina –como se dijo–, sino también a la concentración de nucleótidos presentes en la circulación (los tejidos se lesionan con

facilidad ante la hipoperfusión). Esto, en el contexto del estasis sanguíneo producido por la injuria, induce que el neutrófilo se margine hacia el endotelio y provoca que las proteínas dispuestas en la periferia del neutrófilo entren en contacto con las proteínas presentes en el endotelio. Dichas proteínas se denominan selectinas L (de leucocito), selectinas P (de plaquetas) y selectinas E (de endotelio); estas dos últimas se encuentran en el endotelio afectado. El efecto neto de la disminución del flujo local, sumado a la activación de las proteínas de superficie, provoca que inicie un lento rodamiento del neutrófilo sobre el endotelio, lo que desencadena paulatinamente una cascada adicional de moléculas de adherencia sobre el endotelio. Estas moléculas, muy similares químicamente a los anticuerpos, favorecen un enlace más fuerte a favor de la célula. Una vez que las moléculas de adherencia se han expresado, el citoesqueleto ha adquirido la maduración necesaria para provocar una adhesión firme, de alta afinidad. La presencia de integrinas asegura dicha firmeza (Xia, 2024).

A medida que las uniones anteriores se consolidan, aparecen otras uniones que facilitan el paso desde el lecho vascular al tejido: el proceso de diapédesis. Estas uniones involucran la molécula de adhesión celular de plaquetas y células endoteliales 1 (PECAM-1). Este proceso se da por uniones homofílicas: el PECAM del endotelio se une al PECAM leucocitario, completando así la maduración del citoesqueleto. Esto permite la migración completa del neutrófilo y la activación de su particular movimiento ameboide a lo largo del tejido, siguiendo algún factor quimioatrayente, mientras libera gelatinasas (Xia, 2024).

El contexto de marginación, rodamiento, fijación y migración está enmarcado por un cóctel de sustancias químicas denominadas citoquinas, leucotrienos y quimiocinas (entre muchas otras).

Las citoquinas son pequeños péptidos producidos de manera ordinaria por la mayoría de los tejidos. Poseen la peculiaridad de viajar por la circulación general e intersticial, transmitiendo mensajes en escalas de tiempo muy cortas; es decir, sus vidas medias rara vez exceden un par de horas y demandan una síntesis constante para sostener la señal. La mayoría son producidas por las mismas células inmunes y, aunque se ha hecho énfasis en algunas que promueven la maduración de los neutrófilos, otras son antiinflamatorias. Esta relación ya se ha ejemplificado con los factores de crecimiento celular y las citoquinas implicadas principalmente en la maduración de los neutrófilos. Mientras que la IL-3 es francamente antiinflamatoria, resulta necesaria para la diferenciación de los neutrófilos inmaduros. Por su parte, las respuestas inflamatorias mediadas por la IL-6 tienen mayor impacto en estadios posteriores al generar comunicaciones discretas y por tanto mayor especificidad (Xia, 2024). Lo que intento explicar aquí es que son las concentraciones cambiantes –excitatorias e inhibitorias– las que permiten que, en un espacio y momento determinados, ocurra la maduración de los neutrófilos de forma específica, en respuesta a cambios en el ambiente bioquímico.

Las quimiocinas también se consideraban antes como citoquinas pequeñas; no obstante, la taxonomía ha cambiado y ahora se refiere a ellas como péptidos de preferencia intersticial que favorecen la quimiotaxis a favor de un gradiente de concentración. Las quimiocinas son evolutivamente muy antiguas y responden a la necesidad de comunicación en espacios pequeños. De ahí que se clasifiquen en dos grandes grupos: algunas denominadas homeostáticas y otras, inflamatorias. En cualquier caso, las quimiocinas son las principales responsables de inducir la quimiotaxis, al ser generadas por no solo por células del sistema inmune sino también por todos los tejidos. Una

injuria marcada genera incrementos severos en sus concentraciones, lo que permite que el neutrófilo siga ese gradiente una vez ocurrido el proceso de diapédesis (Metzemaekers, 2020).

Yendo de más sistémico a efectos cada vez más locales, deben reseñarse los leucotrienos, que son derivados de la degradación enzimática de la misma membrana celular del leucocito y tejidos. Estos leucotrienos tienen efectos potentes proinflamatorios, causando cambios a nivel local relacionados con la hiperemia prototípica de la inflamación y el reclutamiento masivo de las respuestas primarias de la misma. Aquí debe relacionarse cómo los tejidos involucrados, incluyendo las células inmunes, están asociados con su defensa al incrementar la comunicación con los tejidos circundantes y al interior del tejido afectado a través de su degradación (Jo-Watanabe, 2019).

Los neutrófilos, entonces, siguiendo estos factores quimiotácticos, deben localizar lo no conocido; dicha localización la logran gracias a los receptores Toll, principalmente.

Estos receptores Toll, descritos en primera instancia en la mosca de la fruta, muestran una altísima preservación evolutiva. Y aunque en los humanos solo se reconocen diez, algunos moluscos y equinodermos poseen hasta veinte (Kawai, 2024). Dicha preservación es evidencia de la enorme necesidad de garantizar la integridad del organismo como un ecosistema propio que, aunque abierto a los intercambios con lo externo, evita al máximo fugas energéticas y de información (Bertalanffy, 1976).

Los TLR 1, 2 y 6 reconocen lipopéptidos vinculados con las bacterias, destacando la selectividad importante del TLR 2 hacia las bacterias grampositivas, al tener mayor afinidad con el peptidoglucano, así como por su capacidad de reconocer las paredes micóticas. Los TLR 3, 7 y 8 reconocen RNA, importantes en las exposiciones virales. El TLR 3, resulta especialmente relevante por ser el único que reconoce RNA

de doble cadena, virus que tienden a eludir más fácilmente la primera respuesta inmune. El TLR 4 está asociado al reconocimiento de lipopolisacáridos propios de las bacterias gramnegativas y de menor afinidad a las paredes micóticas, mientras que el TLR 5 reconoce la flagelina, proteína presente en los flagelos bacterianos. Por último, el TLR 9 reconoce DNA no metilado, frecuente en bacterias y virus (Kawai, 2024).

Además de los receptores TLR, los neutrófilos tienen receptores de lectina, principalmente tipo C. Las lectinas son proteínas que se unen a glicoproteínas, además de azúcares que se colocan sobre los lípidos y proteínas de los microorganismos, lo cual justifica su función como factores de reconocimiento de patrones tanto de daño como de microorganismos (Mnich, 2020).

Los receptores NOD (NLR) también resultan importantes en el reconocimiento de patrones asociados a patógenos, activando vías internas del neutrófilo que incluyen producción de citoquinas, quimiocinas y el ensamblaje del inflamósoma. Esta estructura es fundamental en la mayoría de las células inmunitarias, y marca el aceleramiento de la síntesis proteica y, por tanto, un incremento de la demanda metabólica de la célula (Almeida-da-Silva, 2023).

También el neutrófilo maduro, principalmente, posee receptores para el complemento (CRS), que constituyen una reserva evolutiva importante, pues incluso los hemocitos primarios –aquellas células antiquísimas halladas en los espongiarios– los poseen. Estos receptores de complemento consisten en proteínas de superficie que reconocen altas densidades de los pequeños péptidos sintetizados principalmente en el hígado (Vandendriessche, 2021). El complemento se comporta como una cascada de señalización que puede generar lisis directa del patógeno o célula, o, lo que constituye su principal ventaja evolutiva, la liberación de componentes intermedios del ciclo –espe-

cíficamente C3a, C4a y C5a- que funcionan como factores quimiotácticos, pero también como opsoninas (“condimentos”) que facilitan la fagocitosis. Además, pueden comportarse como anafilotoxinas que inducen cambios en el patrón de secreción de las células inmunes (cebadas). De estas anafilotoxinas, el C5a es el factor del complemento con mayor afinidad por los neutrófilos y, además, es responsable de generar un incremento en la vasodilatación local, lo cual permite una mayor llegada de células de respuesta inmune (Markiewski, 2007).

Una vez que el neutrófilo ha reconocido lo extraño de lo propio, se inicia la fase de adherencia, donde los receptores específicos mejoran la respuesta. Paulatinamente, el citoesqueleto se pliega sobre el agente extraño e inicia su ingestión. Mientras esto ocurre, las enzimas citoplasmáticas que se hallan en bolsas -procedentes principalmente del aparato de Golgi- se fusionan a la membrana que recubre lo ingerido, provocando el vertimiento de las enzimas líticas, que incluyen lisozimas, mieloperoxidasas y otras sustancias como colagenasas, gelatinasas y lipasas. Esto provoca la digestión de aquello que se fagocitó, para luego ser eliminado desde el interior de la célula y disponerlo en las células adyacentes.

En secciones anteriores se mencionaron los gránulos que el neutrófilo alberga en su citoplasma y cómo estos se utilizan para determinar el grado de maduración. Los gránulos primarios, denominados así por ser los primeros en sintetizarse, contienen el principal arsenal para eliminar microorganismos. Estas enzimas, principalmente lisozimas, son cruciales no solo para destruir elementos extraños, sino también para descomponer el tejido dañado durante la fase inflamatoria. Los gránulos secundarios, que se desarrollan posteriormente, incluyen colagenasas, lipasas y lactoferrina, las cuales intensifican la respuesta inmune y promueven la inmunomodulación. Además, incrementan

la fagocitosis de los tejidos circundantes y mejoran significativamente la migración de los neutrófilos. Por último, los gránulos terciarios contienen, además de colagenasas, abundantes gelatinasas que facilitan la travesía a través de la membrana basal y la matriz extracelular, mejorando la migración a lo largo del tejido (Sheshachalam, 2014).

Otra forma en que los neutrófilos ejercen su actividad inmune prototípica (la lucha) es a través de la netosis, un proceso descrito en 2004 por Brinkman y Zychlinsky. Este proceso implica la liberación del contenido nuclear del neutrófilo, así como de los compuestos contenidos en los gránulos citoplasmáticos. La netosis parece estar relacionada con infecciones crónicas y/o de difícil resolución inicial. Por este motivo, actúa formando una trampa extracelular con los componentes internos del neutrófilo para capturar y neutralizar patógenos (Brinkman, 2004).

La netosis incita al sistema inmune a la acción, promoviendo una llegada masiva de células inmunitarias, no solo aquellas de acción directa, sino también células asociadas al incremento de la porción humoral de la respuesta. La netosis es una respuesta sumamente compleja que, tras más de veinte años de investigación, aún sigue en proceso de descripción y comprensión. Los hallazgos hasta el momento están principalmente relacionados con una sobreestimulación de los receptores, especialmente con proteínas de alto peso molecular y altas densidades, lo cual explica su implicación directa como mecanismo de daño tisular en enfermedades autoinmunes (Mutua, 2021).

Se han observado dos formas principales de activar la netosis: autoeliminantes o vitales. Las autoeliminantes, también conocidas como “suicidas”, están relacionadas con la activación de grandes cantidades de radicales libres (ROS), los cuales son muy tóxicos para las células en general. Esta vía también induce una descondensación de la cromatina neutrofílica, causando citrulinización de protei-

nas y liberación de histonas, como la H3, que actúa como promotora. Estos dos procesos –la activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) y la descondensación de la cromatina– son altamente tóxicos no solo para agentes foráneos, sino también para el tejido propio circundante, causando daños adicionales que actúan como quimioatrayentes (Mutua, 2021).

Por otro lado, la activación vital, aunque menos contundente en su función, evita principalmente la descondensación de la cromatina y el incremento de ROS, lo que permite al neutrófilo continuar con su labor inmune sin perder la vida en el proceso. Esta capacidad está directamente relacionada con la cantidad de calcio que puede ingresar para sostener su funcionamiento vital. El neutrófilo permanecerá vivo mientras logre controlar las entradas de este catión (Mutua, 2021).

De igual manera, toda la función del neutrófilo está condicionada por su capacidad apoptótica. Los neutrófilos que son hiperestimulados tienen una vida media más corta, principalmente debido al incremento de su actividad metabólica. En resumidas cuentas, esto puede entenderse como un mecanismo de control de los neutrófilos, que, al permanecer durante mucho tiempo en el tejido, resultan ser deletéreos (Sheshachalam, 2014).

Hasta aquí, este apartado intenta mostrar que, aunque el neutrófilo es fundamental en la respuesta inflamatoria, su respuesta –aunque dirigida– es “inespecífica”, y es causante de daños en el tejido donde migra. Una mayor migración de estas células determina un mayor daño local y, por tanto, una mayor localización de la lesión. Este hecho marca el hito fundamental en la compartimentalización de la información y el flujo de información local, reconocimiento que debe ser compartido con los macrófagos, principalmente en contextos que tienden a la cronicidad (Xie, 2020).

Los neutrófilos, además, escapan a la función descrita por Mechnikoff, Ehrlich y Brinkman, permitiendo activaciones paralelas –proinflamatorias y antiinflamatorias– que les permiten tener mayores posibilidades en su funcionamiento inmune y estado inflamatorio. Más adelante se expondrán algunos conceptos que demuestran que los neutrófilos disponen de varias vías de activación dependiendo de su “ecosistema”, lo que supone cambios de paradigma. Además, se hará reflexión sobre el complejo entramado de las inmunidades, esto intentará sugerir funciones más allá del patrullaje y la “lucha”.



4.

# **Mi desacuerdo con Mukherjee**

El uso de la metáfora militar en medicina es tan común que ha llegado a moldear la manera en que entendemos y enfrentamos las enfermedades. Este lenguaje, que evoca imágenes de guerra y combate, se utiliza ampliamente en la descripción del sistema inmunológico, el cual se concibe como un ejército que monta una “defensa” o “barrera” contra la “invasión” de agentes extraños, como virus, bacterias y células cancerosas. En este campo de batalla biológico, los glóbulos blancos, los fármacos y los procedimientos quirúrgicos son las armas que utilizamos para “combatir”, “atacar” o “eliminar” a estos enemigos internos (Lupton, 2012).

El origen de esta forma de hablar se remonta al momento en que los microorganismos fueron descubiertos y comprendidos gracias a los avances en la microscopía. De repente, lo que antes era invisible y misterioso se reveló como un universo de diminutas formas de vida, con comportamientos que parecían casi intencionales, como si fueran pequeños invasores con su propio objetivo: infiltrarse en nuestros cuerpos y causar daño. Este cambio de perspectiva hizo que las enfermedades dejaran de verse como castigos divinos o consecuencias de fuerzas místicas, y comenzaran a entenderse como el resultado de una invasión biológica, donde estos “bichos” malignos eran los responsables de nuestros males.

La microscopía y el estudio de las células no solo nos dieron la capacidad de ver a estos microorganismos, sino también de reconocer sus diferentes formas y comportamientos. Estos descubrimientos permitieron atribuirles características casi humanas, como si tuvieran personalidades propias que se expresan en los diversos síntomas que causan. Así, en la mente colectiva, estos organismos invisibles empezaron a ser percibidos como enemigos constantes, que están al acecho, esperando el momento adecuado para atacar (Lupton, 2012).

Con el tiempo, esta visión militarizada de la medicina ha influido profundamente en cómo percibimos la salud y la enfermedad. En lugar de ver el cuerpo como un todo armónico que se desequilibra (organismo), muchas veces lo entendemos como un campo de batalla donde debemos defendernos continuamente de agresores externos. Este enfoque ha generado una creencia extendida de que todos los microorganismos son malos por naturaleza, ignorando el hecho de que muchos de ellos son esenciales para nuestra supervivencia. La lucha contra las enfermedades se ha convertido, en la imaginación popular, en una guerra interminable contra enemigos diminutos pero peligrosos, una guerra en la que debemos estar siempre preparados para luchar.

5.

# Neutrófilos en algunos contextos específicos

Desde el año 2018, apoyado por estudios en el lustro anterior, comenzaron a realizarse experimentos con neutrófilos en dos contextos específicos, rodeados de abundante marketing y resultados que parecieran milagrosos:

1. La inmunomodulación “innata” en enfermedades autoinmunes.
2. Uso de neutrófilos de ambiente neoplásicos (TAN) para control de neoplasias

Para justificar el primer caso, se han utilizado medicamentos biológicos basados en los trabajos de César Milstein, quien en los años ochenta del siglo pasado, fue galardonado con el Nobel por describir y desarrollar los anticuerpos monoclonales. Sin entrar en detalle sobre este hito crucial para la inmunología y la medicina en general, es importante destacar el concepto clave de bloquear selectivamente el receptor asociado con la actividad del neutrófilo (Alkan, 2004). En esta humilde revisión, el neutrófilo se considera como un componente del sistema inmune y, por ende, como poseedor de varios receptores que reaccionan al entorno, incluyendo las concentraciones de péptidos y cambios fisicoquímicos tales como el pH, la tensión de oxígeno, la temperatura y la radiación.

El uso de estos medicamentos biológicos dirigidos contra los neutrófilos, especialmente en ciertas enfermedades autoinmunes –tal como ha sido el diagnóstico de nuestra paciente con neutrofilia– ha demostrado ser clínicamente eficaz para la mayoría de los pacientes en intervalos de uso inmediato. Esto sugiere que es posible bloquear la actividad neutrofílica de forma aguda, mejorando así el impacto de la inflamación en el tejido sano. No obstante, a largo plazo, las respuestas orgánicas se hacen evidentes, manifestando una menor efectividad (principalmente en los productos murinos y quiméricos). Esto se debe no solo a

la incapacidad de limitar el efecto únicamente a las células presuntamente implicadas en el fenómeno tratado, sino también a una disminución en la actividad de otras células que comparten el mismo receptor pero que contribuyen a diferentes funciones. En consecuencia, las dinámicas orgánicas cambian y pueden surgir complicaciones como trastornos hematológicos, hepáticos y renales, típicos en organismos tratados con terapias biológicas (Jung, 2022).

Otro efecto no deseado vinculado a las terapias biológicas, que también se atribuye al flujo de información, es la posibilidad de respuestas denominadas *up-regulation* o *down-regulation*. La primera se asocia con un incremento en las respuestas, vías metabólicas o síntesis de proteínas, mientras que la segunda implica lo contrario (Masood, 2021). En este contexto, los anticuerpos monoclonales pueden generar ambas respuestas, principalmente debido a la incapacidad de bloquear completamente la red de información habitual y la emergencia de redes nuevas, lo cual provoca respuestas diferentes a las esperadas. Esto incluye incrementos de actividad neutrofílica en estadios avanzados del tratamiento o anergia completa a nivel sistémico. Dado su alto potencial en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, esta tecnología sigue en desarrollo.

El papel biológico de los neutrófilos en el cáncer aún es indeterminado, a pesar de disponer de tecnologías como la selección de neutrófilos TAN (Xiong, 2021). Estos neutrófilos, que han estado en contacto con células neoplásicas, generalmente intentan reconocer lo neoplásico como extraño. Sin embargo, su funcionamiento en el contexto de metástasis hematógenas es todavía incierto, y en tumores sólidos o intramedulares, se muestran poco útiles.

Hace apenas un par de años, algunos hematólogos observaron bajo el microscopio el comportamiento de los neutrófilos (TAN) frente a un cúmulo de células cancerosas. In vitro, notaron una actividad adecuada mediada por fa-

gocitosis. En ese momento, esta observación pudo haber promovido la idea de que estaban ante una respuesta definitiva, algo similar a una piedra Rosetta, capaz de interpretar y mediar la muerte específica de las células neoplásicas y, por tanto, permitir una lucha efectiva contra el cáncer y la subsistencia del organismo.

La cultura pop ha hecho referencia en varias ocasiones a la capacidad de autorregeneración inmediata e invulnerabilidad a agentes externos o internos, posiblemente relacionada con los neutrófilos. Los seguidores de los *X-Men*, por ejemplo, sabrán que Wolverine (también conocido como Lobezno o Guepardo) posee una capacidad autorregenerativa que le otorga una vida prolongada y prácticamente invulnerabilidad, cualidades que se intensifican con un esqueleto de adamantio, el metal más duro en el universo Marvel (Screen Rant, s.f.). Este elemento de la cultura pop, retratado en cómics y animes, solo refleja una ilusión de control y manipulación sobre la inmunidad.

Este aspecto de la cultura pop forma parte del imaginario colectivo, y muchos médicos han realizado intervenciones explorando este fenómeno (Mukherjee, 2022). Durante estas intervenciones, la mayoría de los médicos suelen preguntarse: ¿cómo evoluciona el procedimiento al introducir un cúmulo de células previamente seleccionadas y entrenadas para reconocer lo neoplásico como extraño? La verdad es que esta pregunta surge principalmente por la indeterminación en el proceso de reconocimiento y adaptación de estas células “entrenadas” al ambiente neoplásico, lo que hace que el resultado sea incierto y a menudo dependa de factores que parecen requerir la intervención de los “dioses”.

Hasta ahora, los estudios han mostrado cierta efectividad en el control de las metástasis hematógenas, es decir, tumores de células sanguíneas que se alojan en tejidos diferentes al original. Esta efectividad ha sido notablemen-

te superior en los primeros estadios del tratamiento, pero se ha observado una disminución en su eficacia a medida que avanzan los esquemas de tratamiento pactados. Incluso, se ha registrado un recrudescimiento del tumor, que parece más hábil para eludir la respuesta inmune y tiene una mayor capacidad para consumir nutrientes. Los estudios patológicos han mostrado que en los primeros estadios del tratamiento existe una disminución de las células transitorias sin grandes cambios en las células madre. Aunque esta efectividad periférica se considera aceptable, el manejo de tumores sólidos o de la médula ósea -el lugar de origen de las células neoplásicas- mediante neutrófilos y macrófagos es nulo o casi nulo (Yang, 2020).

Las limitaciones en la eficacia referida del neutrófilo, que disminuye conforme avanza el tratamiento y su inactividad en los sitios de origen del tumor, se explica por la transformación dinámica que experimenta en estos tejidos a medida que el neutrófilo interactúa con el ecosistema. Este hecho hace que emerja un complejo comportamiento clínico, que se manifiesta más heterogéneo a medida que aumenta el tiempo de observación. Este comportamiento se basa en la capacidad de los neutrófilos para actuar como agentes anti-tumorales o pro-tumorales. Los neutrófilos tipo TAN pueden adoptar activaciones N1, N2 y hasta N3, intentando definir su función dentro del ecosistema inflamatorio neoplásico. Sin embargo, este comportamiento se asemeja más a una polarización temporal que a un rol fijo dentro del sistema (Huang, 2024).

Los N1 son los neutrófilos proinflamatorios: expresan una mayor cantidad de TLR, además de incrementar su actividad enzimática. Son los neutrófilos que, en presencia de proteínas citrulinadas o histonas -H3, principalmente-, son capaces de inducir netosis suicida. La polarización N1 está principalmente relacionada con la presencia de concentraciones constantes de interferón gamma y factor de

necrosis tumoral alfa, así como otras citoquinas (Huang, 2024).

Por otro lado, los N2 son neutrófilos antiinflamatorios, principalmente producto de altas concentraciones de IL-6 e IL-10. En el contexto del ambiente inflamatorio, reducen la respuesta inmune e incrementan los factores de crecimiento, incluyendo el vascular (VEGF). En el contexto específico del cáncer, funcionan como pro-tumorales al favorecer el aporte de oxígeno y nutrientes (Huang, 2024).

Más allá de que los neutrófilos, a medida que maduran y migran, pierden su capacidad mitótica –la cual solo realizan en la médula ósea–, las propiedades dadas por la polarización terminan fluctuando. Lo que en un momento puede ser reconocido como antiinflamatorio, es a posteriori, proinflamatorio, dependiendo de las interacciones ambientales. En particular, tensiones bajas de oxígeno y pH ácido determinan pérdidas en las características proinflamatorias.

Los N3 se han dispuesto como indeterminados en algunos estudios; sin embargo, no hay consenso en función o taxonomía.

Actualmente, para mejorar el impacto del tratamiento con TAN, no se consideran los ambientes internos de los organismos tratados con neutrófilos entrenados, sino que se han implementado mecanismos inductores de la apoptosis neutrofílica. Se ha observado que, a pesar de conocer muchos de los componentes involucrados en el tumor, aún no se ha logrado minimizar la variabilidad en la polarización de las respuestas celulares (Huang, 2024). La apoptosis tiene como objetivo reducir los cambios fenotípicos en las células una vez que se introducen en el ambiente interno y promover la esferocitosis temprana, es decir, facilitar la fagocitosis por parte de otros neutrófilos o macrófagos. (Greenlee-Wacker, 2016).

Bajo la luz actual de la evidencia, no puede decirse que el neutrófilo sea enemigo del crecimiento neoplásico, pero tampoco puede decirse que sea su aliado.

6.

**El problema de fondo:  
concepto de inmunidades**

El relativo fracaso de las terapias antineoplásicas que emplean TAN o TAM (similares a los TAN, pero implicando macrófagos) podría atribuirse a la novedad de esta tecnología. Sin embargo, en mi opinión, este fracaso se debe más a una falta de comprensión adecuada del problema, asociada principalmente a una taxonomía rígida de la inmunidad, lo que conlleva, a su vez, a una comprensión muy limitada de lo que es el fenómeno inmune.

Actualmente, la respuesta inmune se divide claramente en dos tipos de acción: la respuesta innata y la respuesta adquirida. Por lo general, se considera que la respuesta innata es inespecífica, mientras que la respuesta adquirida es dirigida y específica. Este concepto cobra sentido al considerar la duración de vida de las células inmunitarias: las células de la respuesta innata, como los neutrófilos y los macrófagos, tienen una vida útil de horas o días, según se ha documentado. En contraste, los linfocitos T y B de memoria, que dirigen la respuesta específica, pueden subsistir durante varios años. Esto justifica que la respuesta innata preceda a la respuesta adquirida.

Contrariamente a esta sucesión tradicional, que establece primero la respuesta innata y luego la adquirida, sostengo que hay argumentos sólidos que sugieren que la inmunidad es unitaria. Desde el inicio, actuamos con las mejores defensas que hemos desarrollado como especies, organismos y partes de un ecosistema. Esta concepción puede ser discutida a la luz de diversos argumentos científicos y observaciones empíricas, que apuntan hacia una visión más integrada de la inmunidad.

## 6.1 Argumentos

### 6.1.1 Presencia de células plasmáticas en los tejidos

Las células plasmáticas son particularmente abundantes en las mucosas y juegan un papel esencial en la modulación de la respuesta inmune inicial. Estas células, que en promedio viven más que la mayoría de las otras células, tanto las de respuesta inmune como las del parénquima, actúan como inmunomoduladores desde el inicio de la respuesta. Específicamente, la secreción de inmunoglobulinas, principalmente IgA, regula la respuesta inmune a través de interacciones directas con las células tempranas, como los neutrófilos, influyendo en su comportamiento. Se ha documentado que la presencia de IgA puede activar a los neutrófilos. Aunque hay argumentos en contra, dada la naturaleza constitutiva de la IgA, se ha demostrado que su efecto es similar al de la Inmunoglobulina G en la mucosa intestinal. La IgG, que se sintetiza gracias a la memoria de la célula plasmática, también juega un papel crucial al capacitar a neutrófilos y macrófagos específicamente (Margraf, 2020).

Este primer argumento ilustra cómo, al observar los efectos tanto constitutivos como de memoria de lo humoral, se activa de manera compleja tanto la inmunidad celular como aquella relacionada con barreras físicas como el moco, mostrando a la inmunidad como una sola.

### 6.1.2 La memoria en la respuesta evolutiva

En el estudio de la inmunidad de los invertebrados, comúnmente se destaca que sus respuestas son innatas, agresivas y rápidas, apoyándose en la brevedad de su ciclo de vida -muchos no viven más allá de unos días o semanas- como

justificación para la eficacia de dichas respuestas rápidas. Las barreras físicas, células y complejos peptídicos son fundamentales en su sistema inmune, especialmente porque los invertebrados no producen inmunoglobulinas de la misma forma que los vertebrados. Sin embargo, si consideramos la respuesta inmune como anticipatoria, utilizando la experiencia propia o de progenitores, entonces incluso la respuesta innata podría verse como algo adquirido.

En grupos como los anélidos, moluscos, nematodos y artrópodos, se observa una modulación en la cantidad de complejos peptídicos, similares al sistema del complemento, que incrementan la especificidad de la respuesta ante moléculas extrañas, mejorando así la supervivencia inmediata y reduciendo el compromiso sistémico (Marín, 2009).

Asimismo, en los dípteros, se ha notado que los lamelicitos, análogos a las células fagocíticas de animales superiores, retienen memoria que mejora su capacidad de reacción ante cambios ambientales abruptos. Por ejemplo, en colmenas invadidas por microorganismos, se ha documentado una respuesta adaptativa, evidenciando una mejora en la eficacia de la fagocitosis con el tiempo (Marín, 2009).

Estos hallazgos sugieren que, desde una perspectiva evolutiva, hay evidencias de que las respuestas celular y humoral, ambas mediadas por el complemento, son adaptativas y, por tanto, constituyen una parte fundamental de la respuesta inmune desde sus inicios. La memoria inmunológica no solo reside en la capacidad de las células linfoides para integrar secuencias genómicas y generar respuestas específicas, sino que también se encuentra en todos los componentes del sistema inmune.

### 6.1.3 Interacción y comunicación constante

La inmunidad no opera en silos aislados; los neutrófilos ejemplifican esta interconectividad al actuar como puentes entre la inmunidad inmediata y tardía. Lejos de ser simples ejecutores de la inflamación y la fagocitosis, los neutrófilos participan en diálogos complejos con linfocitos, principalmente linfocitos T de memoria y células plasmáticas, donde la secreción de citoquinas y quimiocinas, sumadas a las residentes, permite avanzar en el proceso inflamatorio. Desde 2024 se acepta que los neutrófilos actúan como presentadores de antígeno en humanos, inicialmente hacia células T. Actualmente se reconoce que también muestran afinidad por células dendríticas y plasmáticas. El proceso en el que participa el prototipo del neutrófilo –conocido como infante raso– demuestra que la interacción es, desde el inicio, compleja, y que las características que definen un tipo u otro de respuesta inmune son cada vez más difusas (Moffat, 2024).

La microbiota produce una variedad de componentes microbianos y metabolitos que pueden interactuar con el organismo huésped. Entre estos se encuentran señales que inducen la producción de citoquinas como el G-CSF, un regulador clave en la producción de neutrófilos y macrófagos. Además, la interacción directa entre ciertas especies microbianas (*Lactobacillus*, principalmente) y las células epiteliales pueden inducir la secreción de IL-17, que a su vez fomenta la activación y migración de los neutrófilos, así como un incremento en la cantidad de los linfocitos T “ayudadores”. Los neutrófilos en desarrollo en la médula ósea pueden ser también influenciados por productos microbianos que regulan su capacidad de fagocitosis y activación (Zhang, 2019).

Lo anterior sugiere que el fenómeno inmune se sustenta en parte a la presencia de estados simbióticos y por tanto la división entre innato y adquirido no aplica.

### 6.1.4 La inflamación actúa como potenciador

Incrementa el tráfico de información celular, manifiesto en la síntesis de proteínas, cambios fisicoquímicos, y el metabolismo basal de células inmunes y tejidos circundantes. En este contexto, se puede hablar de una inflamación eminentemente fisiológica y adaptativa, cuya función principal es eliminar aquello que no se reconoce como propio para luego extinguirse (Oronsky, 2022). Más allá de eso, se han reconocido estados de microinflamación que, entre otros, causan senescencia celular en los tejidos y la médula ósea. La microinflamación se refiere a un estado crónico de inflamación de bajo grado que ocurre en el cuerpo, a menudo asociado con el envejecimiento y diversas enfermedades. A diferencia de la inflamación aguda, que es una respuesta rápida y temporal a una lesión o infección, la microinflamación es persistente y puede no presentar síntomas evidentes. Este fenómeno se caracteriza por la producción continua de citoquinas proinflamatorias y otros mediadores inflamatorios, lo que puede llevar a un daño tisular y contribuir a la progresión de enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y trastornos neurodegenerativos (Li, 2023). La microinflamación también está relacionada con el proceso de inflammaging, un envejecimiento asociado a la inflamación donde la inflamación crónica contribuye al deterioro de la función inmune y a la aparición de enfermedades relacionadas con la edad (Li, 2023).

La microinflamación es persistente y ubicua, afectando al organismo en su totalidad. Los estudios recientes de Moffat en 2024 han demostrado que no solo en los neutrófilos aumenta la capacidad de presentación antigénica con el envejecimiento; este fenómeno también se observa en los macrófagos, y está asociado con un incremento de la actividad linfoidea. Es paradójico pensar que, aunque el envejecimiento se asocia con una mayor probabilidad de

infecciones, lo que en realidad ocurre es que la capacidad de memoria del organismo se satura debido a un incremento de sustancias de origen endógeno, provocando la perpetuación de la microinflamación y la aparición de más antígenos. A partir de estos hallazgos, queda claro que la microinflamación reduce la capacidad de respuesta a nuevos agentes, debido a un incremento en el tránsito de información dentro del organismo, lo que hace que esta sea más continua.

Por lo tanto, se afirma que la inflamación, ya sea aguda o crónica, actúa desde el inicio mediante una retroalimentación positiva que busca agotar la generación de información en el área afectada. Se ha observado que el paso de la presencia y tránsito de información de carácter discreto a una información más continua es la responsable de la disminución en la adaptabilidad y el reconocimiento dentro del fenómeno inmune, y de igual manera hace caprichosa la división entre innato y adquirido.

Los argumentos que se mostraron –como la presencia de células en diferentes espacios, con funciones y propiedades distintas; el reconocimiento de nuevas situaciones de contextos inmunes, no solo en lo referente a los protagonistas clásicos; y la evidencia de que no hay una escala de tiempo homogénea en la respuesta inmune– obligan a reevaluar la división entre humoral y celular, innato y adquirido, células de línea mieloide y células de línea linfoide, así como otras taxonomías que dificultan la comprensión del fenómeno inmune en su complejidad real.

7.

**A manera de conclusión**

He intentado una humilde reevaluación del neutrófilo como una célula ulterior a la lucha, mostrando múltiples funciones relacionadas con la inmunidad, al reconsiderar las divisiones establecidas entre inmunidad innata y adquirida, y ofreciendo una oportunidad para la crítica y una mirada ecosistemática de la inmunidad y los neutrófilos.

Tradicionalmente, los neutrófilos han sido vistos como tropas auxiliares de primera línea, dispuestas para la lucha, especializados en fagocitosis y poco más. Sin embargo, las investigaciones que mostré han revelado roles más complejos y de mayor sofisticación, incluyendo participación en respuestas inmunes, comunicación intercelular y la facilitación de la curación o crecimiento de los tejidos. Quedan pendientes los atributos fuera del fenómeno inmune.

Desde un punto de vista práctico, un entendimiento más complejo del ambiente, de los neutrófilos y su interacción con otros elementos del sistema podría posicionarnos mejor para diseñar intervenciones que sean más eficaces y, por tanto, menos azarosas.

En mi opinión, abrazar la complejidad, el modelamiento y la integralidad de la respuesta inmune permitirá reevaluar las divisiones en la inmunología, mejorando así el bienestar humano.



8.

## Referencias

- Alkan, S. (2004). Anticuerpos monoclonales: La historia de un descubrimiento que revolucionó la ciencia y la medicina. *Nature Reviews Immunology*, 4, 153-156. <https://doi.org/10.1038/nri1265>
- Almeida-da-Silva, C. L. C., Savio, L. E. B., Coutinho-Silva, R., & Ojcius, D. M. (2023). El papel de los receptores tipo NOD en la inmunidad innata. *Frontiers in Immunology*, 14, 1122586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1122586>
- Ansari, A. S. B. (2020). El médico más grande del Islam y la Edad Media: Muhammad Ibn Zakariya Al-Razi (Razes). *The Review of Religions*. Recuperado de <https://www.reviewofreligions.org/34769/the-greatest-physician-of-islam-and-the-medieval-ages-muhammad-ibn-zakariya-al-razi-rhazes/>
- Bertalanffy, L. von. (1976). *Teoría general de los sistemas: Fundamentos, desarrollo, aplicaciones*. Fondo de Cultura Económica.
- Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D. S., Weinrauch, Y., & Zychlinsky, A. (2004). Las trampas extracelulares de neutrófilos matan bacterias. *Science*, 303(5663), 1532-1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
- Cavaiillon, J. M., Sansonetti, P., & Goldman, M. (2019). 100º aniversario del Premio Nobel de Jules Bordet: Homaje a un padre fundador de la inmunología. *Frontiers in Immunology*, 10, 2114. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02114>
- Charité - Universitätsmedizin Berlin. (s. f.). De dónde venimos: Enfermedades infecciosas e inmunología en Charité. Recuperado de: [https://www.charite.de/en/research/charite\\_research/research\\_foci/immunological\\_science/where\\_we\\_come\\_from/](https://www.charite.de/en/research/charite_research/research_foci/immunological_science/where_we_come_from/)
- Greiff, D. (2016). Paul Ehrlich (1854-1915) y sus contribuciones a la fundación y nacimiento de la medicina

- traslacional. *Journal of Innate Immunity*, 8(2), 111-120. <https://doi.org/10.1159/000443526>
- Greenlee-Wacker, M. C. (2016). Eliminación de neutrófilos apoptóticos y resolución de la inflamación. *Immunological Reviews*, 273(1), 357-370. <https://doi.org/10.1111/imr.12453>
- Huang, X., Nepovimova, E., Adam, V., Sivak, L., Heger, Z., Valko, M., Wu, Q., & Kuca, K. (2024). Neutrófilos en la inmunoterapia del cáncer: ¿Amigos o enemigos? *Molecular Cancer*, 23, 107. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02004-z>
- Jo-Watanabe, A., Okuno, T., & Yokomizo, T. (2019). The role of leukotrienes as potential therapeutic targets in allergic disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 3580. <https://doi.org/10.3390/ijms20143580>
- Jung, S. M., & Kim, W. U. (2022). Terapia inmunológica dirigida para enfermedades autoinmunes. *Immune Network*, 22(1), e9. <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e9>
- Kawai, T., Ikegawa, M., Ori, D., & Akira, S. (2024). Descifrando los receptores tipo Toll: Perspectivas y conocimientos recientes sobre la inmunidad innata. *Immunity*, 57(4), 649-673. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.01.022>
- Kessler, S. E., & Aunger, R. (2022). La evolución del sistema de atención sanitaria humano y sus implicaciones para comprender nuestras respuestas al COVID-19. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 10(1), 87-107. <https://doi.org/10.1093/emph/eoac004>
- Li, X., Li, C., Zhang, W., Wang, Y., Qian, P., & Huang, H. (2023). Inflamación y envejecimiento: Vías de señalización e intervenciones terapéuticas. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), Art. 239. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01502-8>

- Li, Y., Wang, W., Yang, F., Xu, Y., Feng, C., & Zhao, Y. (2019). Los roles reguladores de los neutrófilos en la inmunidad adaptativa. *Cell Communication and Signaling*, 17(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0471-y>
- Marín, Y. A., & Salazar-Lugo, R. (2009). El sistema inmune de los invertebrados. *REDVET: Revista Electrónica de Veterinaria*, 10(9). Recuperado de <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n090909/090907.pdf>
- Margraf, A., Lowell, C. A., & Zarbock, A. (2022). Neutrófilos en inflamación aguda: Conceptos actuales e implicaciones traslacionales. *Blood*, 139(14), 2130-2144. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012295>
- Markiewski, M. M., & Lambris, J. D. (2007). El papel del complemento en las enfermedades inflamatorias: De detrás de las escenas al centro de atención. *The American Journal of Pathology*, 171(3), 715-727. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070166>
- Masood, K. I., Yameen, M., Ashraf, J., Waseem, H., Shukat, S., Jamil, B., & Qadir, M. (2021). Respuestas elevadas de interferón tipo I en infecciones asintomáticas por COVID-19 están asociadas con un mejor resultado clínico. *Scientific Reports*, 11, 22958. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02489-4>
- Metzemaekers, M., Gouwy, M., & Proost, P. (2020). Neutrophil chemoattractant receptors in health and disease: Double-edged swords. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(5), 433-450. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0412-0>
- Mnich, M. E., van Dalen, R., & van Sorge, N. M. (2020). Receptores tipo lectina C en la defensa del huésped contra patógenos bacterianos. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 309. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00309>

- Moffat, A., & Gwyer Findlay, E. (2024). Evidencia de la presentación de antígenos por neutrófilos humanos. *Blood*, 143(24), 2455-2463. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023444>
- Morrison, G. (2022). 'Robando' la victoria en Gaugame-la: La manipulación del tiempo en la narrativa de Arriano. *Greece and Rome*, 69(2), 254-266. <https://doi.org/10.1017/S0017383522000055>
- Mukherjee, S. (2022). La canción de la célula: *Una exploración de la medicina y el nuevo humano, neutrófilos y su lucha contra patógenos* [Edición Kindle].
- Mutua, V., & Gershwin, L. J. (2021). Una revisión de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) en enfermedades: Posibles terapias anti-NETS. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 61(2), 194-211. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08804-7>
- O'Neill, L., Golenbock, D., & Bowie, A. (2013). La historia de los receptores tipo Toll: Redefiniendo la inmunidad innata. *Nature Reviews Immunology*, 13, 453-460. <https://doi.org/10.1038/nri3446>
- Oronsky, B., Caroen, S., & Reid, T. (2022). ¿Qué es exactamente la inflamación (y qué no lo es)? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14905. <https://doi.org/10.3390/ijms232314905>
- Science Museum. (s. f.). Viruela y la historia de la vacunación. Recuperado de: <https://www.sciencemuseum.org.uk/objects-and-stories/medicine/small-pox-and-story-vaccination>
- Screen Rant. (s. f.). El factor de curación de Wolverine podría curar pandemias. Recuperado de: <https://screenrant.com/wolverine-healing-factor-cure-pandemics/>
- Scott, A., Khan, K. M., Cook, J. L., Purdam, C. R., & Connell, D. (2004). ¿Qué es 'inflamación'? ¿Estamos listos para ir más allá de Celso? *British Journal of*

- Sports Medicine*, 38, 248-249. <https://doi.org/10.1136/bjism.2003.005272>
- Sheshachalam, A., Srivastava, N., Mitchell, T., Lacy, P., & Eitzen, G. (2014). Procesamiento de proteínas de gránulos y secreción regulada en neutrófilos. *Frontiers in Immunology*, 5, 448. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00448>
- Tauber, A. (2003). Metchnikoff y la teoría de la fagocitosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4, 897-901. <https://doi.org/10.1038/nrm1244>
- Tibi, S. (2005). Al-Razi y la medicina islámica en el siglo IX. *JLL Bulletin: Commentaries on the History of Treatment Evaluation*. <https://www.jameslindlibrary.org/articles/al-razi-and-islamic-medicine-in-the-9th-century/>
- Vandendriessche, S., Cambier, S., Proost, P., & Marques, P. E. (2021). Receptores del complemento y su papel en el reclutamiento y la fagocitosis de leucocitos. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 624025. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.624025>
- Xia, M., Stegmeyer, R. I., Shirakura, K., Hou, W., Liu, F., Geng, J., & Fan, J. (2024). Condiciones que promueven la migración transcelular de neutrófilos in vivo. *Scientific Reports*, 14, 14471. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65173-3>
- Xiong, S., Dong, L., & Chen, L. (2021). Neutrófilos en la carcinogénesis y metástasis del cáncer. *Journal of Hematology & Oncology*, 14, 173. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01187-y>
- Yang, Q., Guo, N., Zhou, Y., Chen, J., Wei, Q., & Han, M. (2020). El papel de los macrófagos asociados a tumores (TAMs) en la progresión del tumor y avances relevantes en la terapia dirigida. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(11), 2156-2170. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.004>

- Zhang, D., & Frenette, P. S. (2019). Diálogo entre los neutrófilos y la microbiota. *Blood*, 133(20), 2168-2177. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844555>
- Lupton, D. (2012). *La medicina como cultura: La enfermedad, las dolencias y el cuerpo en las sociedades occidentales* (pp. 74-76). Editorial Universidad de Antioquia.

# Investigaciones en complejidad y salud

---

Facultad de Medicina

---

Grupo de Investigación en Complejidad y Salud Pública

---

## n.º 30

---

### El neutrófilo y la inmunidad, mucho más que lucha

---

Fue editado y publicado por la  
Editorial Universidad El Bosque,  
Agosto de 2024  
Bogotá, D. C., Colombia

