

ENTENDIENDO LA FISIOPATOLOGÍA DE COVID -19

DOI [10.5377/creaciencia.V13i1.10466](https://doi.org/10.5377/creaciencia.V13i1.10466)

Jacqueline de García¹

Recibido 11/06/ 20

Aceptado 10/09/20

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declara oficialmente, desde el 11 de marzo de 2020, a la enfermedad causada por el virus SARS COV2 como pandemia. Nuestro mundo ha cambiado, las sociedades médicas nacionales e internacionales intentan conocer a este peligroso; pero invisible enemigo, que ha venido a convertir nuestra normalidad en algo difícil de volver a concebir, así como un reto para las naciones a nivel de salud pública y economía entre otras facetas de la vida cotidiana.

Hasta la fecha se han detectado más de 7, 403,713 casos confirmados a nivel mundial, donde América es el epicentro actual; USA y Brasil, los dos países con mayor número de casos reportados (2, 000,464 y 772,416 respectivamente) alcanzando una cifra de 417,174 muertes a nivel mundial. (John Hopkins Coronavirus Resource Center)

La alta infectividad del SARS CoV 2, la falta de antivirales, vacunas eficaces y las poblaciones asintomáticas mayoritarias ha causado que el manejo de COVID-19 sea extremadamente desafiante. Por tanto, entender la fisiopatología sin duda esclarecerá el adecuado manejo de esta pandemia.

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia del β -coronavirus, parcialmente relacionado con el conocido SARS-CoV (~ 79% de similitud) y MERS-CoV (~50% de similitud)¹ que ocasionó las epidemias de SARS y MERS en 2002 y 2012 respectivamente, dichas similitudes han servido de parámetro para intentar conocer la fisiopatología y el manejo de este nuevo virus. Al Igual que el SARS-CoV, SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como su principal receptor, la cual se expresa ampliamente en el endotelio vascular, el epitelio respiratorio, los monocitos alveolares y los macrófagos¹. Es importante destacar que el SARS-CoV-2 es capaz de replicarse activamente en los tejidos de las vías respiratorias superiores¹, como lo demuestra el aislamiento exitoso del virus vivo de los hisopados nasofaríngeos y la detección de ARN mensajero subgenómico viral (sgRNA)¹ en las células del tracto respiratorio superior.

De manera similar al brote de SARS en 2002/2003, la gravedad de la enfermedad de COVID-19 se asocia con la presencia de algunos factores de riesgo como un aumento edad y/o comorbilidad, aunque un curso grave no se limita a estos grupos de riesgo.

Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de casos y muertes, todavía la información disponible sobre la patogenia de la infección por el SARS COV2 es limitada, ocasionando que aún no se logre su manejo y control.

¹ Doctora en medicina, Internista y jefe del departamento de Nosotología, Facultad de Medicina Universidad Evangélica de El Salvador Jacquiline.argueta@uees.edu.sv

La enfermedad COVID-19 se asemeja al SARS en términos de replicación viral en el tracto respiratorio inferior, y generación de viremia secundaria, seguida de un ataque extenso contra los órganos diana que expresen ACE2, como el corazón, los riñones, el tracto gastrointestinal entre otros. Este proceso de propagación viral se correlaciona con el deterioro clínico que ocurre, principalmente, alrededor de la segunda semana después del inicio de la enfermedad. No obstante, se ha reconocido generalmente que la evolución de la enfermedad hasta la etapa tardía no solo se atribuye al daño viral directo, sino que también a consecuencia de un efecto inmunomediado inducido por el SARS-CoV-2.

Es importante destacar que se han encontrado dos características distintivas en pacientes graves y críticos con COVID-19; la primera, es el aumento progresivo de la inflamación (hiperinflamación o tormenta inflamatoria); la segunda, una tendencia exagerada a la hipercoagulación⁴.

Aunque el concepto de tormenta inflamatoria (tormenta de citocinas) sigue siendo controvertido, no hay duda de que la inflamación inmunomediada juega un papel importante en la patogénesis de COVID-19, tal como lo hizo en el SARS. La progresión de COVID-19 se asocia con una disminución continua en el recuento de linfocitos (linfopenia) y una elevación significativa de los neutrófilos (neutrofilia). Mientras tanto, marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), ferritina, interleucina (IL) -6, IP-10, MCP1, MIP1A y TNF α se elevan notablemente. El recuento reducido de linfocitos y los niveles elevados de ferritina, IL-6 y dímero D se informaron en varios estudios que se asocian con una mayor mortalidad de COVID-19³. Los mecanismos subyacentes a la linfopenia⁵ progresiva en pacientes graves y críticos con COVID-19 siguen sin estar claros.

Varios estudios chinos³ e italianos han notado una proporción exageradamente alta de coagulación aberrante en pacientes graves y críticos con COVID-19. Los pacientes con COVID-19 muestran

un estado hipercoagulable, caracterizado por un tiempo prolongado de protrombina (TP), niveles elevados de dímero D y fibrinógeno, mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTa) se encuentra normal. Algunos pacientes finalmente progresan a una coagulación intravascular diseminada (CID).

El estado inflamatorio persistente en pacientes graves y críticos con COVID-19 actúa como un desencadenante importante para la cascada de coagulación. Ciertas citocinas; pero en particular la IL-6, podrían actuar como activadora del sistema de coagulación y al mismo tiempo ocasionar la supresión del sistema fibrinolítico. Asimismo, la lesión endotelial pulmonar y periférica viral directa podría ser otro inductor igualmente importante de esta hipercoagulación. La lesión de células endoteliales puede activar fuertemente el sistema de coagulación a través de la exposición del factor tisular y otras vías. Además, la respuesta inmune agresiva también podría verse aumentada por la coagulación disfuncional. La aparición de anticuerpos antifosfolípidos puede intensificar la coagulopatía (Anticuerpos anticardiolipina y anti- β 2GP1)⁴.

El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 inicia con un período de incubación que varía entre 5 a 7 días, aunque podría llegar hasta los 14 días (tiempo utilizado como margen de seguridad en las cuarentenas), una vez el paciente desarrolla síntomas podría dividirse en tres fases⁶ (Figura 1): Fase de viremia (I) para la mayoría de las personas implica un período de incubación (5-14 días) asociado con síntomas leves, y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio; Fase aguda, (fase de neumonía o fase II) la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma, durante esta etapa los pacientes desarrollan una neumonía viral con tos, fiebre y, posiblemente, hipoxia (definida como una PaO₂ / FiO₂ de <300 mmHg), las imágenes con radiografía de

tórax o tomografía computarizada (Figura 2) en esta etapa revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilados.

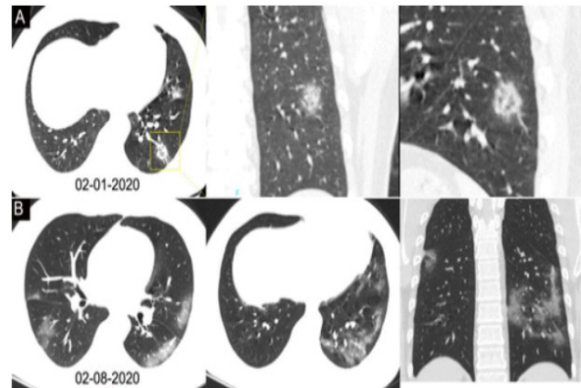
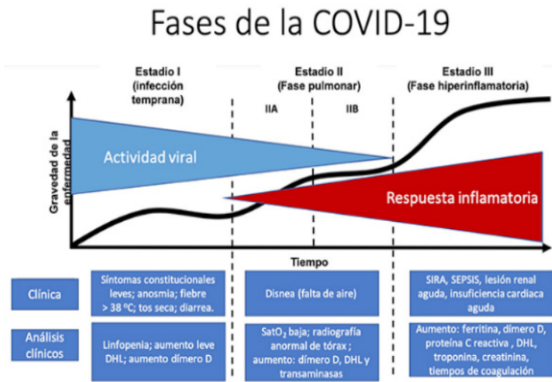


Figura 1. Cambios radiológicos tempranos y tardíos en COVID 19, Fuente RSNA Journals.

Y, por último, la Fase grave (hiperinflamación o fase III) una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad (aproximadamente un 15% casos) que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa los marcadores de inflamación sistémica están marcadamente elevados, particularmente, la interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral- α , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D. También se encuentran niveles elevados de troponina y péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP). La infección por COVID-19 produce una disminución en los recuentos de células T auxiliares, supresoras y reguladoras⁵.

Pacientes con funciones inmunes competentes y sin factores de riesgo obvios (vejez, comorbilidades, etc.) pueden generar respuestas inmunes efectivas y adecuadas para suprimir el virus en la primera o segunda fase sin una reacción inmunológica excesiva. En contraste, los pacientes con disfunción inmune pueden tener un mayor riesgo de fallar en la fase inicial y convertirse en el tipo grave o crítico y, por ende, cursar con mayor mortalidad.

No ha habido consenso sobre las mejores opciones terapéuticas para el manejo de dichos pacientes. Las medidas potenciales incluyen hidroxiclороquina (pendientes estudios sobre la validez de su uso terapéutico y profiláctico), Lopinavir/ritonavir (Kaletra) glucocorticoides, Anticuerpos anti-IL-6R (Tocilizumab), anticuerpos anti receptores JAK (Ruxolitinib, Baricitinib), terapia plasmática de pacientes convaleciente entre otros, mientras se desarrolla la vacuna o se logra la inmunidad natural.

A manera de conclusión y si bien el manejo de pacientes graves y críticos con COVID-19 es importante para reducir la mortalidad de la pandemia en curso, las medidas verdaderamente efectivas residen en la prevención, el monitoreo y la intervención oportuna.

REFERENCIAS

1. Cao, Y. et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* 6, 11, doi: 10.1038/s41421-020-0147-1 (2020).
2. Lu, R. et al. *Lancet* 395, 565–574 (2020). Qin, C. et al. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248> (2020).
3. Zhou, F. et al. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020).
4. Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. J. *Thromb. Haemost.* 18, 844–847 (2020).
5. Xu, Z. et al. *Lancet Respir. Med.* 8, 420–422 (2020).
6. COVID-19: Una propuesta de estadificación clínico-terapéutica www.intramed.net