

## Elementos clave sobre la infección por Coronavirus

Dr. Pascal Mensah



Desde los inicios de la epidemia por el coronavirus SARS-CoV-2 a finales de diciembre de 2019, y con las medidas puestas en marcha este primer trimestre de 2020 por las autoridades de cada país, el mundo cambia, la velocidad de las informaciones se acelera, mientras que, al mismo tiempo, todo se inmoviliza, el planeta respira mejor, los océanos recuperan su color, el cielo parece menos perturbado, y nosotros nos hemos visto privados de nuestra libertad. Ya no tenemos contacto entre nosotros, seres sociales, confinados en nuestras casas con, como único enlace al exterior, una conexión de internet para informarnos de lo que ocurre en el mundo, conversar y cuidar de los nuestros o trabajar (aquellos que aún podemos)

**Pero... ¿Quién el causante de todo esto? ¿Qué es lo que sabemos sobre este virus que está revolucionando el modo en que vivimos? y ¿cómo nos está afectando a nivel inmunitario?**

### Fisiopatología

El virus ingresa en el sistema respiratorio y se desplaza a los alveolos, donde se une a los neumocitos de tipo II, responsables de la producción de surfactante pulmonar. Este último reduce la tensión superficial del alveolo e impide su colapso. En un segundo paso, el virus va a utilizar la maquinaria celular para fabricar nuevos viriones y asegurar así su supervivencia.

## Estructura del virus

El virus está constituido por ARN de cadena simple (ssARN), de una cápside y de proteínas de membrana en su superficie, como la proteína S (Spike) (Figura 1)<sup>1</sup>. Esta proteína se une a los neumocitos de tipo II por medio de un receptor llamado ACE-2 (enzima convertidora de la angiotensina 2)<sup>2-5</sup> (Figura 2).

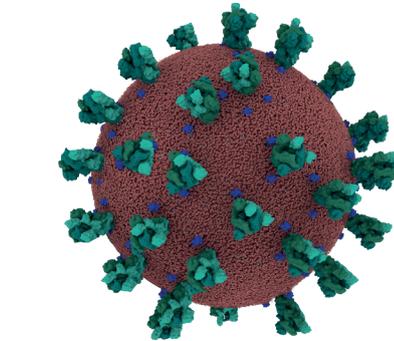
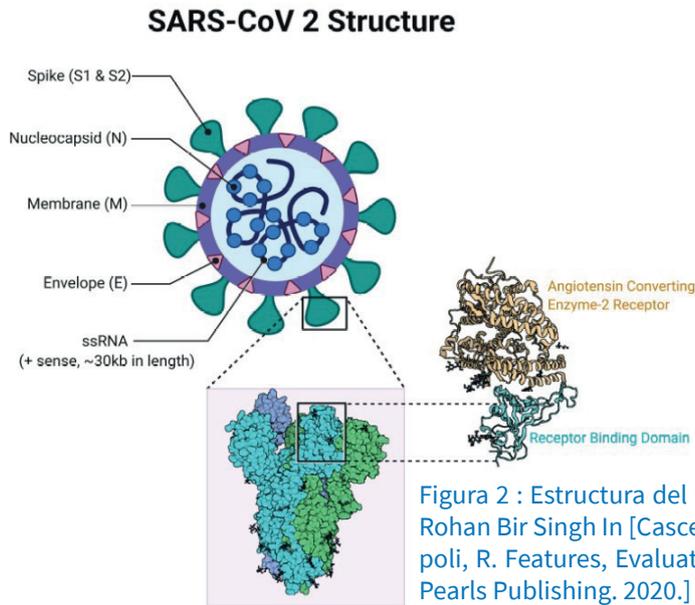


Figura 1 : Ilustración del Coronavirus.  
Fuente: Maria Voigt/RCSB PDB.

Figura 2 : Estructura del SARS-CoV-2, proteína S y receptor ACE2. Fuente : Rohan Bir Singh In [Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S., Di Napoli, R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing. 2020.] <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Una vez fijado a la célula huésped, el virus puede entonces inyectar su material genético ARNs en la célula infectada. Éste seguirá, posteriormente, dos posible vías (Figura 3):

- Será transcrito en proteínas virales por los ribosomas de la célula huésped (por medio del proceso de traducción)
- Utilizará un enzima llamado ARN polimerasa dependiente de ARN para fabricar otros ARN virales en mayor cantidad.

Así, podrán formarse nuevos (miles) viriones (ssARN + proteínas) a expensas de la célula huésped<sup>6,7</sup>.

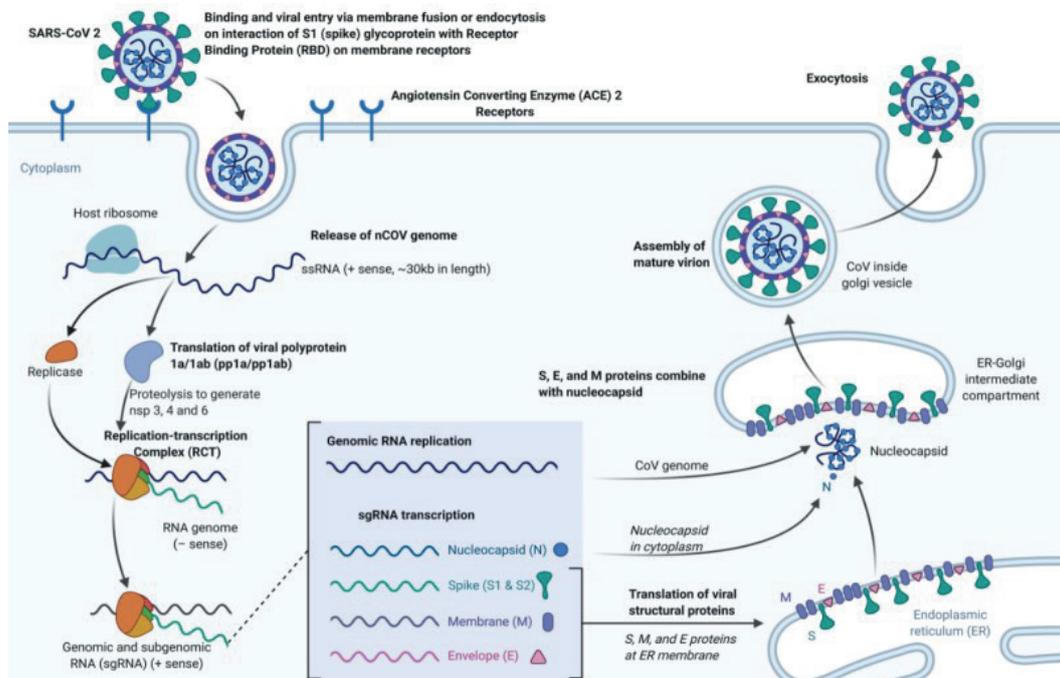


Figura 3: Replicación del Coronavirus. Fuente : Rohan Bir Singh In [Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S., Di Napoli, R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing. 2020.] <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## ¿Qué ocurre después?

La apoptosis de la célula huésped va a conllevar la producción de mediadores inflamatorios, capaces de activar los macrófagos alveolares. Estos últimos producirán, a su vez, citoquinas tales como la IL-1, IL-6 o el TNF- $\alpha$ , que pasarán a la circulación sanguínea sistémica, promoverán la vasodilatación de los capilares cercanos a los alveolos, y con ello un aumento de la permeabilidad.

Esto promoverá un trasvase de líquido (plasma) al espacio intersticial, inundando los mismos alveolos. Esta entrada comprime el alveolo y aumenta la presión en su interior, provocando un edema alveolar y la pérdida de surfactante pulmonar. Consecuentemente, aumenta la tensión superficial del alveolo, provocando su colapso.

Se trata de un problema grave, pues el líquido que envuelve al alveolo, y el que se ha acumulado en su interior, impide los intercambios gaseosos y provoca hipoxia. Esto conlleva una pérdida de capacidad respiratoria y las condiciones de disnea.

Los mediadores citoquímicos (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) son los responsables de reclutar grandes cantidades de células polimorfonucleares tales como los neutrófilos hacia los alveolos. Una vez allí, empezarán a destruir las células infectadas gracias a, entre otros, las especies reactivas de oxígeno (ROS). Si bien, también deteriorarán los neumocitos de tipo I y tipo II sanos.

El resultado: menos superficie de intercambio gaseoso (más hipoxia) y una pérdida de surfactante pulmonar (colapso alveolar). El alveolo se llena de restos celulares, en un fenómeno llamado “consolidación”, reduciendo el intercambio gaseoso y produciendo tos productiva.

La IL-1 y la IL-6 a nivel sistémico informan al hipotálamo para promover la síntesis de prostaglandinas y aumentar la temperatura, generando fiebre y un aumento del ritmo cardíaco y respiratorio.

Si la inflamación persiste o aumenta (potencial shock séptico) puede extenderse al sistema cardiovascular, creando vasodilatación, disminuyendo drásticamente la resistencia periférica y dando lugar a una hipoperfusión generalizada, así como causando insuficiencia multivisceral (renal, cardiovascular, hepática).

## Diagnóstico

- Frotis nasofaríngeo
- RT-PCR con muestras de esputo, sangre, aspirado<sup>8</sup>
- Análisis de sangre – hemograma
  - Linfopenia
  - Aumento de enzimas hepáticas (ALT, AST, bilirrubina)
  - Aumento de la creatinina
  - Procalcitonina normal
  - Marcadores de inflamación (CRP, IL-6, LDH, Dímeros-D, Ferritina)
  - Troponina, CK-MB elevados
- Evaluación radiográfica (radiografía de tórax, escáner, ecografía)

## Ejemplo práctico<sup>9</sup>

Observación de lo que ocurre a nivel inmunitario en un caso no severo de una paciente de 47 años de regreso de la región de Wuhan a Australia, sin contacto conocido con una persona infectada por coronavirus.

De forma general, se observa un aumento de las células B, linfocitos T foliculares, CD4+ y CD8+, así como de anticuerpos IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 detectados antes de la resolución de los síntomas.

El diagnóstico se realiza 4 días después de los primeros síntomas, por RT-PCR. El virus se detecta los días 5-6 en sangre, heces y esputo. La paciente es hospitalizada entre los días 4 y 11, sometida a una simple rehidratación y sin ningún tratamiento en particular.

### A nivel biológico

- Síndrome inflamatorio con CRP de 83mg/ml
- Hemograma “normal”
- Los anticuerpos han progresado del día 7 al 20 (IgM e IgG)

Se observa un aumento de los linfocitos B y Th foliculares (T<sub>FH</sub>) desde el inicio de la patología, día 4, y hasta la resolución de los síntomas.

Los linfocitos T8 CD38+ y DR+ siguen la misma progresión, y con menor grado los linfocitos T4. Las células T8 producen una gran cantidad de granzima y perforina, necesarias para la eliminación física de las células infectadas. No se observan diferencias significativas en las células NK.

Curiosamente, 17 citoquinas se testaron en esta paciente, revelando niveles más bien bajos de MCP-1 (CCL2), así como en la producción de citoquinas inflamatorias, elemento clave en los casos severos de COVID-19<sup>9</sup>.

### **Conclusión**

**El sistema inmunitario juega claramente un rol fundamental en la resolución de la infección y en la aparición de los caracteres de gravedad de la patología.**

**Defensa u ofensa inmunitaria, el sistema inmune debe proporcionar su respuesta para mantener el equilibrio:** destruir las células infectadas y eliminar el virus, sin crear demasiado daño respiratorio. El tropismo del virus lo conduce a una zona sensible, donde se producen los intercambios gaseosos; sin control de la carga inflamatoria, los riesgos de hipoxia y de pérdida de función respiratoria son importantes y conllevan riesgos vitales para la persona infectada.

El sistema inmunitario debe poner en marcha rápidamente la respuesta inmune adaptativa (linfocitos T y B), producir los anticuerpos protectores y construir una respuesta T efectiva, capaz de eliminar las células infectadas gracias a enzimas como la perforina o la granzima.

La inflamación es uno de los elementos primordiales que caracterizan la severidad de la infección por Coronavirus. Las citoquinas IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , así como moléculas como la CRP se encuentran en elevados niveles en los pacientes que manifiestan signos de gravedad de la enfermedad. Entre ellas, la IL-6 parece jugar un rol clave en la tormenta de citoquinas.

Las estrategias de tratamiento sitúan hoy a la inmunoterapia en el corazón del tratamiento, en combinación a tratamientos sintomáticos y antivirales.

La gestión de la inflamación es precisamente una de las dianas de la microinmunoterapia. Aunque hoy no disponemos de datos de eficacia específicos en la enfermedad por Coronavirus, en el marco de procesos inflamatorios de tipo agudo, la opción terapéutica más adaptada en microinmunoterapia sería la [fórmula ARTH](#).

La fórmula ARTH ha demostrado anteriormente su utilidad clínica en la regulación de mediadores proinflamatorios en un contexto de inflamación aguda, y en la reducción de citoquinas como la IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , en modelos de investigación *in vitro* e *in vivo*<sup>10,11</sup>.

## Informaciones complementarias

### ¿De dónde viene el virus?

Procede de la ciudad de Wuhan, con aproximadamente 7 millones de habitantes, la capital de la región de Hubei, en China. Parece que este virus habría aparecido en un mercado local donde animales y hombres se frecuentan con cierta promiscuidad<sup>12</sup>. El paciente cero procedería este lugar.

### ¿“Quién” es este virus?

Se trata de un virus de la familia de los coronavirus, como los responsables del SARS (del inglés, *Severe-Acute Respiratory Distress Syndrome*). El origen probable sería el murciélago, tras mutar suficientemente para afectar a un organismo intermediario y padecer otras mutaciones que lo hubiesen hecho capaz de infectar al hombre, causando la enfermedad que conocemos como COVID-19<sup>12,13</sup>.

### ¿Qué es el R0?

R0 es el número de personas que puede infectar un individuo contagiado con el virus. En el caso del Coronavirus  $R_0=2-4$ , es decir, que una persona puede infectar a entre 2 y 4 personas, 3 de media. Dicho de otro modo, 1 persona puede infectar a 27 personas tras 4 etapas en la cadena de contagio; un número más elevado que en el caso de la gripe, en el que 1 persona puede contaminar a otra al cabo de las mismas etapas.

### Intervalo en serie

Es el periodo que existe entre los síntomas de la persona 1 y los de la persona 2 que acaba de contaminarse. Cuánto más corto es este intervalo, más peligroso es el virus. En el caso del Coronavirus, se encuentra entre los 5-7,5 días, mientras que el de la gripe entre 2-2,5 días. El periodo de incubación es de entre 2-14 días (mediana de 5 días)<sup>8</sup>.

## Contagio

Puede hacerse por vía aérea, o por ruta orofecal. Se considera que el virus puede transmitirse a través del aire en un espacio de 1 a 2 metros, permanecer durante 3 horas en el aire y unas 72 horas en superficies de plástico o metálicas<sup>13,14</sup>.

## Bibliografía

1. Berkowitz, B., Steckelberg, A. & Muyskens, J. What research on coronavirus structure can tell us about how to kill it - Washington Post. The Washington Post (March 23, 2020). Disponible sur: [<https://www.washingtonpost.com/graphics/2020/health/coronavirus-sars-cov-2-structure/>]
2. Walls, A. C. et al. [Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein](#). Cell 180, 1–12 (2020).
3. Shang, J. et al. [Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2](#). Nature 1–8 (2020).
4. Yan, R. et al. [Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2](#). Science 367, 1444–1448 (2020).
5. Qing, E. & Gallagher, T. [SARS Coronavirus Redux](#). Trends in Immunology, 41 (4), 271-273 (2020).
6. Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C. & Di Napoli, R. [Features, Evaluation and Treatment Coronavirus \(COVID-19\)](#). StatPearls (StatPearls Publishing, 2020).
7. InvivoGen. [Spotlight on COVID-19 - The infection cycle of SARS-CoV-2](#). Invivogen Review 33, 6–7 (2020).
8. Guo, Y.R. et al. [The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) outbreak – an update on the status](#). Mil. Med. Res. 7, 11 (2020).
9. Thevarajan, I. et al. [Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19](#). Nat. Med. 1–3 (2020).
10. Floris, I., García-González, V., Palomares, B., Appel, K., Lejeune, B. [The Micro-Immunotherapy Medicine 2LARTH® Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo](#). Int J Rheumatol. 2020:1594573.
11. Floris, I., Appel, K., Rose, T., Lejeune, B. [2LARTH®, a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects in vitro and reduces TNF- \$\alpha\$  and IL-1 \$\beta\$  secretion](#). J Inflamm Res. 2018. 11:397-405
12. Yong, E. Why the Coronavirus Has Been So Successful. The Atlantic, Science (March 20, 2020). Disponible sur: [<https://www.theatlantic.com/science/archive/2020/03/biography-new-coronavirus/608338/>]
13. Singhal, T. A [Review of Coronavirus Disease-2019 \(COVID-19\)](#). Indian Journal of Pediatrics 87, 281(4):281-286 (2020).
14. van Doremalen, N. et al. [Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1](#). N. Engl. J. Med. (2020). [Epub ahead of print]