



Revista médica de microimmunoterapia

Septiembre 2020 Vol. n°34



Más vale prevenir que curar.
Enfoques inmunorreguladores y antivirales de
prevención: microimmunoterapia y otras medidas
terapéuticas



Tipos de pruebas diagnósticas en infecciones virales



Mi experiencia con la microimmunoterapia en algunos casos
de COVID-19

Temática de esta edición

La microimmunoterapia en las infecciones (Parte II)

AEMI
Asociación Española de
Microimmunoterapia

www.aemi.es

AEMI

Asociación Española de
Microinmunoterapia

FORMACIÓN, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN MICROINMUNOTERAPIA

 @AEMI_es  @microinmunoterapia

www.aemi.es

Edición:

Asociación Española de Microinmunoterapia

Av. Portal de l'Àngel, 36 • 08002 Barcelona • Tel: 93 100 41 14 • Email: info@aemi.es

Coordinación:

Sofía Frau

Impresión:

MANIPULAE

ISSN edición impresa: 2604-269X

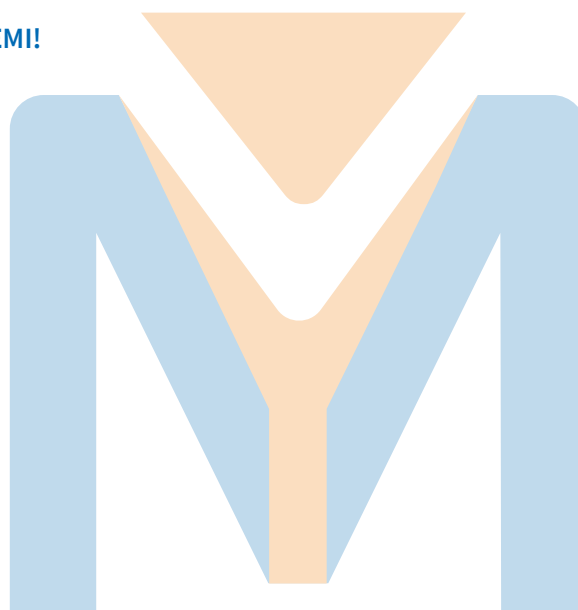
ISSN edición electrónica: 2604-2703

Índice de contenidos

- p.4** Editorial
- p.5** Más vale prevenir que curar.
Enfoques inmunorreguladores y antivirales de prevención: microimmunoterapia y otras medidas terapéuticas
Dra. Úrsula Bubendorfer (Austria)
- p.10** Tipos de pruebas diagnósticas en infecciones virales
Lda. Marisa García Alonso (España)
- p.15** Mi experiencia con la microimmunoterapia en algunos casos de COVID-19
Dra. Paloma Gómez (España)
- p.20** La COVID-19 desde un ángulo inmunitario: enfoque de la microimmunoterapia
Dra. Lourdes Reig (España)
- p.23** ¿Es el virus de Epstein-Barr la causa o la consecuencia de la infección por COVID-19?
Dra. Maria A. Peiré (España)
- p.25** De la mano de la investigación

Actividades de la Asociación

- p.27** Formación online / HelpMi
- p.28** Calendario de cursos y congresos
- p.30** ¡Hágase socio de AEMI!



Editorial

Apreciados compañeros de la microimmunoterapia,

Tras las vacaciones de verano iniciamos el último cuatrimestre de 2020 atendiendo a las necesidades que marca la situación actual con una edición dedicada a las infecciones (Parte II). Para ello, esta revista abarca los pilares fundamentales que más preocupan actualmente, con la COVID-19 en el eje central:

- ▶ El diagnóstico de las infecciones.
- ▶ La experiencia clínica.
- ▶ El tratamiento y medidas terapéuticas.

Sin duda, un plan terapéutico para una prevención adecuada de la infección es una de las mejores opciones para que nuestro sistema inmunitario sea capaz de afrontar y/o evitar el posible contagio. Por ello, les animo a que lean el artículo escrito por la Dra. Bubendorfer.

Para conocer los tipos de pruebas de diagnóstico no se pierdan el artículo de la Lda. García (especialista en análisis clínicos) en el cual nos explica todos los detalles de las diferentes pruebas, especificando cuál es la más recomendable en cada situación.

Teniendo en cuenta la situación actual de la COVID-19 donde cada caso clínico adquiere una importancia crucial, la Dra. Gómez nos relata su rutina médica con diferentes casos clínicos sobre esta infección. Por su parte, la Dra. Peiré nos sumerge en diferentes reflexiones sobre una posible coinfección del virus del Epstein-Barr y el

SARS-CoV-2 basadas en su experiencia clínica y en diversas publicaciones científicas. ¡No se los pierdan!

Y por supuesto, ahora más que nunca la microimmunoterapia desempeña un papel fundamental en el tratamiento y prevención de las infecciones. Así, la Dra. Reig analiza la COVID-19 desde un ángulo inmunitario a través del enfoque terapéutico de la microimmunoterapia antes y después de la infección.

Como no podía ser diferente, en la sección “De la mano de la investigación” de esta edición queremos continuar mostrándoles algunas de las investigaciones más recientes sobre la relación entre la inmunidad y la COVID-19.

Como es habitual, al final de la revista encontrarán el calendario formativo previsto para el primer semestre del curso 2020-2021. Hemos querido apostar por la vuelta progresiva a la normalidad, incluyendo algunas formaciones presenciales. Por supuesto, se respetarán al detalle todas las medidas de seguridad e higiene. Si lo desean, pueden inscribirse y consultar los detalles de cada curso en nuestra página web www.aemi.es.

¡Feliz lectura!

Saludos

Saray Marín

Responsable de comunicación de AEMI



Más vale prevenir que curar. Enfoques inmunorreguladores y antivirales de prevención: microinmunoterapia y otras medidas terapéuticas

Dra. Úrsula Bubendorfer (Austria)



Julio 2020

Infecciones: ¿está tu sistema inmune preparado?

En tiempos de pandemia, todo el mundo habla del sistema inmunitario. Si bien, para las asociaciones de microinmunoterapia (AEMI, MeGeMIT e IFMi) hablar del sistema inmune no es nuevo, pues es y ha sido siempre para nosotros el pilar más importante de la salud; y consideramos que ha de incluirse siempre en toda estrategia terapéutica.

Pero, ¿cómo reforzar o mantener equilibrado nuestro sistema inmunitario de forma que él mismo pueda responder adecuadamente a agresores como los virus? ¿En qué principios se basa la microinmunoterapia? ¿Qué otras medidas preventivas, inmunorreguladoras y antivirales han resultado eficaces en la práctica clínica diaria? Antes de tratar de responder a estas preguntas primero queremos ofrecerle un breve resumen sobre las células y los mediadores involucrados en la respuesta inmunológica antiviral.

La respuesta inmunológica antiviral – sus principales actores

Del mismo modo que con las demás cargas microbianas, ante una infección vírica, la coordinación de la respuesta inmunitaria innata y de la adquirida es fundamental.

Cuando un patógeno penetra en nuestro organismo, es importante que sea detectado rápidamente por las células del sistema inmunitario para que se pueda iniciar una respuesta inmune. En este momento entran en juego los receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés, de *Pattern Recognition Receptor*), como por ejemplo los receptores tipo Toll (o *Toll-like receptors*, TLRs). Se trata de estructuras de la respuesta inmunitaria innata que, entre otros, se encuentran en las células dendríticas y en los macrófagos, y que

son capaces de detectar componentes microbianos (como por ejemplo el ARN vírico o motivos CpG). La activación de estos receptores desencadena, entre otros, la producción de interferón de tipo I (por ejemplo IFN- α e IFN- β) los cuales generarán una eficacia antiviral potente y ayudarán a controlar diferentes funciones inmunológicas. Así, por ejemplo, estas citoquinas contribuyen a la maduración de células dendríticas, a la mejora de la presentación antigénica y a la mejora de la funcionalidad de los macrófagos y de las células Natural Killer (NK). Estas últimas son capaces de detectar las células infectadas por el virus y de eliminarlas, representando así un componente muy importante de la respuesta inmune innata frente a los virus^{1,2}.

En la respuesta inmune adquirida frente a infecciones virales, las células Th1 son de suma importancia. Éstas liberan citoquinas como IFN γ e interleucina 2, reforzando con ello la funcionalidad de otras células inmunitarias en la respuesta frente al virus. Así, por ejemplo, contribuyen a la activación de las células TCD8+ citotóxicas, las cuales detectarán también las células infectadas por el virus y las eliminarán liberando enzimas como la granzima y la perforina. Por otro lado, la respuesta inmunitaria humoral también juega un papel importante en las infecciones generando anticuerpos específicos que neutralizan el virus^{1,2}.

Las células de memoria T y B generadas tras una infección primaria persisten en el organismo y son capaces de activarse e iniciar la respuesta inmune más rápidamente al exponerse de nuevo al virus.

No obstante, los virus han desarrollado diferentes mecanismos para escaparse de la respuesta inmune (por ejemplo, regulando a la baja (*knockdown*) las moléculas MHC-I, inhibiendo o bloqueando los mecanismos de la respuesta inmunitaria, etc.)¹. Además, hay que tener en cuenta que el sistema inmunitario

puede verse alterado por diferentes factores como el estilo de vida, la contaminación ambiental, el estrés y la edad, haciendo que el cuerpo sea más susceptible a sufrir infecciones.

Posibilidades terapéuticas

Microimmunoterapia

La microimmunoterapia es un tratamiento dirigido a regular el sistema inmunitario y que puede enfocarse tanto desde una perspectiva preventiva como terapéutica. En este sentido, puede utilizarse en la práctica clínica cotidiana para reforzar el sistema inmune, entre otros, frente a las infecciones de carácter viral. La microimmunoterapia emplea sustancias mensajeras

tales como las citoquinas, y lo hace en bajas dosis con el fin de imitar los procesos naturales del propio sistema inmunitario y trabajar a nivel fisiológico. Estas características lo convierten en un tratamiento generalmente bien tolerado por el paciente. De hecho, la experiencia clínica acumulada, y algunos estudios de seguimiento demuestran que los pacientes (tanto niños como adultos) tratados a nivel preventivo con microimmunoterapia muestran un sistema inmune más estable y menor tasa de recidivas.

El siguiente gráfico describe las posibilidades de la microimmunoterapia como estrategia de prevención para preparar el sistema inmune ante infecciones.

Fórmula EID	Fórmula MISEN
<p>Apoyar el sistema inmunitario y prevenir las infecciones</p> <p>Práctica clínica</p> <p>1 cápsula día </p> <p>Prevención genérica ante infecciones (y patologías ORL típicas del invierno) de 1 a 3 meses</p> <p>1 cápsula día </p> <p>Después, tratamiento de mantenimiento (o hasta que finalice el invierno) 10 días al mes (= 1 blíster/mes)</p> <p>Objetivos</p> <p>Activación, reclutamiento y apoyo de la funcionalidad celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> De la inmunidad innata (macrófagos y células NK, entre otras) De la inmunidad específica (células Th1 y linfocitos T CD8+ citotóxicos) 	<p>Evitar el agotamiento inmune y aumentar la capacidad de defensa inmunitaria ante situaciones de estrés</p> <p>Práctica clínica</p> <p>1 cápsula día </p> <p>En apoyo 3 meses</p> <p>1 cápsula día </p> <p>Después, tratamiento de mantenimiento 10 días al mes (= 1 blíster/mes)</p> <p>Objetivos</p> <ul style="list-style-type: none"> Regular el eje neuroinmunoendocrino y contrarrestar el agotamiento inmunitario ligado a la inmunosenescencia Aumentar la capacidad de defensa inmune en situaciones de estrés y ansiedad

Beneficios de la microimmunoterapia

<p>Adaptado a pacientes de todas las edades</p>	<p>Fácil de tomar, sublingual</p>	<p>Buena tolerabilidad del tratamiento</p>	<p>Compatible con otros tratamientos</p>
---	-----------------------------------	--	--

Suplementación micronutricional

Los micronutrientes regulan diferentes funciones inmunológicas y son de gran importancia para tener una reacción inmunitaria adecuada^{3,4}. Ejemplos:

- Vitamina A (preservar la integridad de las mucosas, fortalecer la funcionalidad de células natural killer y macrófagos, etc.)⁵.
- Vitamina C (favorecer la fagocitosis y la secreción de interferón, efectos antioxidantes, etc.)⁶.
- Vitamina D (favorecer la síntesis de péptidos antimicrobianos, modulación del sistema inmunológico, etc.)⁷.
- Zinc (preservar la integridad de las mucosas, favorecer la respuesta inmunológica antiviral, modulación del sistema inmunológico, etc.)⁸.
- Selenio (componente de selenoproteínas e importante para proteger contra el estrés oxidativo, actuar en los leucocitos y en las natural killer)⁹.

Los micronutrientes como el zinc, aparte de influir en las funciones inmunológicas, también tienen un efecto antivírico directo, siendo este elemento traza capaz de inhibir la replicación de diferentes virus¹⁰. Además, parece que el selenio contrarresta la patogenicidad de diferentes virus¹¹.

Aunque en la literatura encontremos datos contradictorios con respecto a la suplementación con vitaminas y minerales, la mayoría de las investigaciones demuestra que optimizan la funcionalidad inmunológica y que pueden contribuir a reducir el riesgo de infección¹². Numerosos metaanálisis y revisiones sistemáticas demostraron que se pudieron reducir tanto el riesgo de infección como las patologías asociadas mediante micronutrientes como la vitamina A (diarrea y sarampión en los niños¹³), vitamina C (resfriados en personas físicamente activas¹⁴ y neumonías en niños y adultos¹⁵), vitamina D (infecciones de las vías respiratorias en niños y adultos^{16,17,18,19}) y zinc (infecciones de las vías respiratorias, neumonías y diarreas en niños²⁰).

Además de jugar un papel importante en la prevención, diferentes estudios demuestran que la administración de micronutrientes también puede contribuir a reducir las molestias ligadas a enfermedades causadas por virus: vitamina A (neumonía en niños²¹), vitamina C (resfriados en niños y adultos^{22,23,24} y neumonías en adultos²⁵), vitamina D (influenza e infecciones de las vías respiratorias altas en niños y adultos²⁶) y zinc (resfriados en niños y adultos²⁷).

Hay que resaltar que los micronutrientes funcionan en perfecta sinergia con la microinmunoterapia.

Los micronutrientes en la infección por SARS-CoV-2 ► es posible que los micronutrientes también jueguen un papel importante cuando se trate de infecciones por SARS-CoV-2. Así, por ejemplo, estudios *in vitro* sugieren que el zinc contrarresta la replicación de los coronavirus y que además puede reducir su virulencia^{28,29}. También hay indicios de una correlación entre la baja concentración de vitamina D y la mortalidad por COVID-19^{30,31}.

Probióticos

Los probióticos poseen diferentes características reguladoras del sistema inmunitario. Una revisión sistemática de Cochrane dio como resultado que los probióticos, en comparación con placebo, pueden reducir el número de episodios, la duración de las molestias así como el empleo de antibióticos relacionados con infecciones de las vías respiratorias altas³².

Preparados de plantas y metabolitos secundarios de las plantas

Los efectos reguladores del sistema inmune y efectos antivirales de algunas plantas son bien conocidos. Veamos dos ejemplos:

Sambucus nigra (sauco negro)

Se asocia la toma de suplementos nutricionales a base de extracto de saúco negro con un aumento de las concentraciones de antocianinas en la sangre, las cuales tienen un efecto potenciador del sistema inmunológico y también antimicrobiano. Esto se ha demostrado en numerosos estudios *in vitro* e *in vivo*³³. Un metaanálisis publicado en 2018 demostró que el extracto de saúco negro fue capaz de reducir de forma eficaz la duración de la enfermedad en los pacientes de gripe comparados con un grupo de control³⁴.

¿Podría ayudar el saúco en el SARS-CoV-2? ► Existe evidencia preclínica que sugiere que el extracto de saúco negro inhibe la replicación y la agregación vírica del coronavirus humano NL63 (HCoV-NL63) el cual, aunque sea diferente al SARS-CoV-2, también pertenece a la familia de los coronavirus³⁵.

Echinácea

Un metaanálisis de estudios clínicos sugiere que el empleo de extracto de echinácea puede reducir el riesgo de infecciones recurrentes de las vías respiratorias así como de las complicaciones asociadas³⁶.

Medidas básicas de apoyo inmunitario: un estilo de vida saludable

Naturalmente, un estilo de vida saludable es la base fundamental para mantener la funcionalidad regulatoria y defensiva del sistema inmunitario. Para ello, se deberían tener en cuenta los factores siguientes:

Alimentación

Una dieta natural y equilibrada (rica en frutas, verduras, ensaladas) proporciona sustancias vitales al organismo y mantiene el sistema inmunitario equilibrado. Como ya dijimos anteriormente, la funcionalidad del sistema inmune frente a infecciones depende, entre otros factores, de si hay suficientes nutrientes como las vitaminas (vitaminas A, C, D o E) y elementos traza (zinc, selenio, etc.) disponibles^{37,38}. Además, una nutrición equilibrada favorece la salud intestinal, lo cual a su vez beneficia al sistema inmune, dado que el 80% de las unidades de defensa inmunológicas se localizan en los intestinos. Se conoce de hecho que la microbiota produce metabolitos que poseen una función inmunomoduladora³⁹.

Por el contrario, una alimentación deficiente o basada en excesos puede inhibir las defensas inmunológicas y aumentar el riesgo de infección⁴⁰. Así, por ejemplo, estudios actuales sobre el metabolismo inmunológico demuestran que en las personas con obesidad se acumulan lípidos (gotitas de grasa) en las células Natural Killer, pudiendo alterar su función citotóxica. Este hecho aumenta el riesgo frente a infecciones y al cáncer⁴¹.

Ejercicio regular moderado

Los estudios indican que el ejercicio, según el tipo, la duración, la intensidad y la frecuencia del esfuerzo pueden tener tanto consecuencias positivas como negativas en la capacidad inmunitaria⁴². Con el esfuerzo agudo y moderado se observa una actividad antimicrobiana de los macrófagos así como una recirculación (transición de la sangre a los órganos y tejidos) de neutrófilos, células T CD8+ citotóxicas, células natural killer, citoquinas, IL-6 e inmunoglobulinas. A la larga, ello permite potenciar la vigilancia inmunitaria contra los patógenos y células cancerígenas así como la inhibición de inflamaciones sistémicas. También es posible influir de forma positiva sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos⁴⁵. No obstante, el esfuerzo físico crónico y excesivo puede alterar la respuesta inmunológica y provocar inflamación⁴⁵. De ahí que observamos que muchos deportistas de competición frecuentemente sufren infecciones de las vías respiratorias altas.

Sueño y descanso reparador

La duración y calidad adecuadas del sueño contribuyen a mantener la salud del sistema inmunitario y a prevenir infecciones, así como también a reducir el riesgo de sufrir complicaciones derivadas de enfermedades infecciosas. Por otro lado se sugiere que un sueño insuficiente o el insomnio crónico a la larga pueden deteriorar el sistema de defensa de nuestro cuerpo, incrementando el riesgo de sufrir enfermedades infecciosas. También se asocian las patologías del sueño con el origen de inflamaciones de bajo grado y de otros trastornos asociados⁴⁴. Por otro lado, un sueño saludable garantiza la producción adecuada de melatonina, que es inmunomoduladora⁴⁵.

Gestión del estrés y ejercicios de relajación

Se sugiere la existencia de una relación bifásica entre el estrés y la capacidad inmunitaria: el estrés agudo potencia la reacción inmunitaria, mientras que el estrés crónico la deteriora. Este es el resultado de un metaanálisis de 293 estudios del año 2004⁴⁶. Mientras que los factores estresantes agudos y de corta duración tienen un resultado positivo sobre el número y la funcionalidad de las células natural killer y los neutrófilos, el estrés crónico conlleva disfunciones tanto a nivel de la reacción inmunitaria innata como la adquirida. Este hecho aumenta el riesgo de sufrir infecciones y reactivaciones virales. También existen pruebas de que el estrés potencia la predisposición inflamatoria⁴⁷. Es por ello que el estrés se relaciona con una producción aumentada de citoquinas proinflamatorias como la IL-6⁴⁸. La gestión adecuada del estrés, la aplicación de técnicas de relajación así como una visión positiva de la vida no sólo tienen un efecto positivo en la psique sino también en el sistema inmunológico.

Conclusión

Los enfoques terapéuticos como la microinmunoterapia, los suplementos micronutricionales, las terapias basadas en la microbiota así como los preparados de plantas, todo ello junto a un estilo de vida saludable han demostrado ser medidas inmunorreguladoras y antivirales importantes en la práctica clínica.

A día de hoy aún no existe un consenso sobre las medidas preventivas aquí presentadas en lo que concierne específicamente las infecciones por SARS-CoV-2. Si bien, en base a la experiencia clínica y la evidencia existente en el manejo de otras infecciones virales, también de la misma familia, sí hay algunas que pueden considerarse interesantes para ser aplicadas junto con las medidas de higiene y de protección oficiales en estos tiempos de pandemia.

Bibliografía

- Braciale TJ, Hahn YS. Immunity to viruses. *Immunol Rev.* 2013;255(1):5-12.
- Navarro JM, Pérez-Ruiz M. Antiviral Immunity. *Current Immunology Reviews.* 2011; 7(1):19-24.
- Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020;0.
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020;12(1):236.
- Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of Vitamin A in the Immune System. *J Clin Med.* 2018;7(9):258.
- Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(6):1049-1050.
- Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011;59(6):881-886.
- Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019;10(4):696-710.
- Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(7):705-743.
- Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019;10(4):696-710. doi:10.1093/advances/nmz013
- Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients.* 2019;11(9):2101. Published 2019 Sep 4. doi:10.3390/nu11092101.
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020;12(1):236. Published 2020 Jan 16.
- Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD008524.
- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD000980.
- Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD005532.
- Bergman P, Lindh ÅA U, Björkhem-Bergman L et al. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e65835.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
- Pham H, Rahman A, Majidi A, et al. Acute respiratory tract infection and 25-hydroxyvitamin D concentration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:3020.
- Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(4):300-303.
- Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2007;119(6):1120-1130.
- Hu N, QB L, Zou SY. Effect of vitamin A as an adjuvant therapy for pneumonia in children: a meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er. Ke. Za Zhi* 2018;20:146-53.
- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD000980.
- Hemilä H. Vitamin C supplementation and respiratory infections: a systematic review. *Mil Med.* 2004;169(11):920-925.
- Ran L, Zhao W, Wang J, et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1837634.
- Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD005532.
- Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract.* 2009;15(5):438-449.
- Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J.* 2011;5:51-58.
- te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001176.
- Han YS, Chang GG, Juo CG, et al. Papain-like protease 2 (PLP2) from severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV): expression, purification, characterization, and inhibition. *Biochemistry.* 2005;44(30):10349-10359.
- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Aging Clin Exp Res.* 2020;1-4.
- McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Ir Med J.* 2020;113(4):58.
- Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD006895.
- Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med.* 2019;42:361-365.
- Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med.* 2019;42:361-365.
- Weng JR, Lin CS, Lai HC, et al. Antiviral activity of *Sambucus Formosana* Nakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63. *Virus Res.* 2019;273:197767. doi:10.1016/j.virusres.2019.197767
- Schapowal A, Klein P, Johnston SL. Echinacea reduces the risk of recurrent respiratory tract infections and complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther.* 2015;32(3):187-200.
- Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr.* 2007;98 Suppl 1:S29-S35.
- Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients.* 2018;10(10):1531.
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121-41.
- Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Front Immunol.* 2018;9:1055.
- Michelet X et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat Immunol.* 2018;19(12):1330-1340.
- Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2007;103(2):693-699.
- Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci.* 2019;8(3):201-217.
- Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(3):1325-1380.
- Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):8638-8683.
- Seegerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull.* 2004;130(4):601-630.
- Liu YZ, Wang YX, Jiang CL. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:316.
- Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006;1(4):421-427.

Tipos de pruebas diagnósticas en infecciones virales

Lda. Marisa García Alonso (España)



Agosto 2020

Actualmente (y antes de la pandemia), uno de los motivos más frecuentes para acudir a la consulta del médico, es la sensación de agotamiento, un cansancio crónico y exacerbado que para muchos médicos es muy característico de sospecha de infección viral.

Para hacer un buen diagnóstico, los laboratorios clínicos ponen a disposición del profesional, una gran variedad de determinaciones que le permitirán saber si se trata de una infección viral aguda o crónica, así como estudios inmunitarios que evaluarán la capacidad de la respuesta del paciente ante el agente infeccioso. Así, encontramos diferentes técnicas diagnósticas: aquellas basadas en detectar si hay o ha habido presencia del virus y aquellas que analizan cómo se está comportando el sistema inmunitario del paciente. A continuación se profundizará en estos distintos tipos de análisis.

a. Detección de virus

Pueden dirigirse a detectar directamente el agente infeccioso, o su presencia a través de la respuesta inmunitaria del paciente.

1. Detección directa del virus:

Inmunocromatografía: Se utilizan reactivos con unas sustancias análogas a los anticuerpos que se adhieren a las proteínas del virus a detectar. No suelen ser 100% específicos ni 100% sensibles, pero pueden servir para hacer un primer screening rápido en un estudio de una epidemia por virus, por ejemplo. La ventaja es que es una técnica de fácil manejo, no se requiere instrumental sofisticado, y es muy rápida, pues utiliza unas bandas similares a lo que conocemos como un test de embarazo.

PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa): Es una técnica de la biología molecular desarrollada en 1986 por Kary Mullis. Su objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo; en teoría basta partir de una sola copia de ese fragmento original, o molde. Se fundamenta en la propiedad natural de las ADN polimerasas para replicar hebras de ADN. Con esta técnica podemos saber si hay o no material genético viral, incluso podemos llegar a medir la carga viral y por tanto saber si hay más o menos probabilidades de que se convierta en un cuadro infeccioso agudo o bien sean restos de una infección anterior. Sin embargo, cabe destacar que, cuando un virus muere, sea porque se degrada sobre una superficie, sea porque el sistema inmune le ataca, “se rompe” y libera su material genético viral. La PCR puede detectar virus “infectivo” o también restos de virus “muertos” de una infección pasada meses antes, por lo que no siempre la presencia positiva del virus va a desencadenar o relacionarse con un cuadro infeccioso. Además, las PCR usadas para el diagnóstico no siempre tienen una elevada especificidad. En el caso del SARS-CoV-2, por ejemplo, la mayoría de PCR hasta la fecha, usaban cebadores para amplificación de proteínas E y N, que son comunes a otros coronavirus, productores de gripes, resfriados o incluso bronquitis. Por lo que, mientras no se busquen proteínas específicas y únicas del virus que se desea detectar, la técnica tiene una baja especificidad. Hace poco he sabido que empiezan ya a aparecer más fabricantes de reactivos para PCR que por fin han desarrollado los cebadores para la detección de proteína S (Spike), específica del SARS-Cov-2.

Quimioluminiscencia: Es otra forma de detección directa del antígeno, de forma sensible y específica, eliminando el periodo ventana, antes de la aparición de los anticuerpos específicos. La detección del antígeno viral es 100% específico. Actualmente se está utilizando, por ejemplo, para HIV con

la detección de proteína p24, y estoy segura de que pronto veremos esta técnica para la detección de antígeno directo de SARS-CoV-2 en saliva o exudado faríngeo, aportando un valor mucho más seguro y veraz de la infección presente en el paciente, incluso mejor que la PCR en capacidad de indicar infección presente y mayor especificidad.

II. Detección indirecta del virus (anticuerpos)

Inmunocromatografía: Esta técnica es muy similar a la descrita anteriormente con la detección de los antígenos. Poca sensibilidad y poca especificidad. En este caso se buscan los anticuerpos (Ac) específicos contra el virus. Es el que llamamos también “test rápido”.

ELISA: (Enzimoanálisis de adsorción): Es una de las técnicas más usadas en los laboratorios. Se trata en este caso de buscar anticuerpos específicos a los virus que queremos detectar. En esta técnica se utiliza un sustrato enzimático que cuando se une al anticuerpo produce un cambio de color. La diferencia de color entre una primera medición y la segunda, leída con absorbancia, es lo que nos va a permitir traducir en unidades (cantidad de anticuerpos) los resultados obtenidos. Normalmente se miden anticuerpos IgA, IgM e IgG. Su medición de forma aislada nos da una idea de la evolución de la enfermedad en el tiempo, después de varios análisis y su comparación. Si bien en casos de infección muy reciente o muy antigua, el pequeño nivel de anticuerpos no siempre se detecta bien por esta técnica. Cabe destacar que la mayoría de los ELISAs para SARS-COV-2 están detectando Ac anti-proteína N y S del virus, por lo que la especificidad de este método tampoco es del 100%.

Quimioluminiscencia (CLIA): El tipo de análisis es similar al anterior si bien en este caso no hay un cambio de color sino

de emisión de luz. La quimioluminiscencia se produce cuando el producto electrónicamente excitado de una reacción química con producción de energía, sin pérdida ni ganancia de calor, vuelve a su estado basal de energía con emisión de luz. Así, en la cuantificación de los compuestos quimioluminiscentes, toda la luz es medible, sin la interferencia de fuentes de excitación de referencia. La alta detectabilidad y la gran estabilidad de los reactivos quimioluminiscentes ha permitido importantes mejoras en el rendimiento analítico de los inmunoanálisis. Realmente se ha convertido en unas de las técnicas de inmunoanálisis más sensible y precisa.

En el caso del coronavirus el laboratorio *Ortho Clinical Diagnostics* ha desarrollado dos tipos de mediciones:

- Se pueden medir anticuerpos totales (IgM, IgA e IgG), permitiendo detectar si ha habido contacto con el virus con muy alta sensibilidad. De hecho, esta medición es la más sensible y específica del mercado, ya que su capacidad de detectar anticuerpos en pequeñas cantidades es muy potente y, además, busca anticuerpos sólo sobre la proteína Spike 1.
- O bien se puede medir IgG de forma aislada para valorar la evolución. Nos permite saber el grado de inmunización del paciente, o si está en fase aguda o en fase de desaparición de los anticuerpos por infección pasada. En los casos en que saliera negativa habría que acudir a la historia clínica del paciente para poderlo clasificar.

Para entender mejor el interés de las mediciones de los distintos anticuerpos, pongo a continuación una gráfica donde podemos ver la evolución de éstos desde la fase inicial de contacto con el virus. No todos los virus funcionan igual, pero aproximadamente la respuesta inmunitaria de anticuerpos suele ser similar a la mayoría de microorganismos (Figura 1).

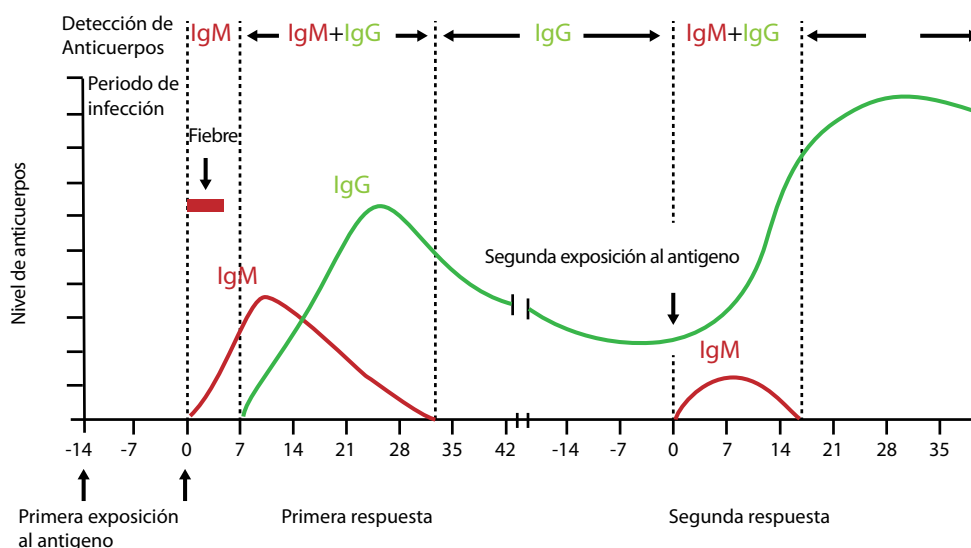


Figura 1: Patrón general de inmunoglobulinas en el SARS-CoV-2.

En la gráfica, de izquierda a derecha, se observan unos 14 días de incubación o fase asintomática. Después se observa una subida y bajada rápida de IgA e IgM que dura unos 22 a 28 días aproximadamente. La respuesta inmunitaria es individual de cada persona, y en función de la cantidad de virus que invadan al paciente y su capacidad de respuesta, así será la cantidad y duración de anticuerpos en el tiempo.

III. Interpretación de resultados:

Estamos más acostumbrados a medir virus que conviven con nosotros de forma muy generalizada, como el virus de Epstein-Barr, el Citomegalovirus, el virus de la varicela en sus dos formas (la varicela común y el Herpes Zóster), el herpes simple I y II, también el papilomavirus, el virus de la hepatitis, etc. Normalmente convivimos con estos virus y una gran parte de la población se ha contagiado por varios de ellos. Los análisis de anticuerpos (serologías) nos ayudan a interpretar si nos encontramos ante infecciones agudas o crónicas, si hay una reactivación de estos virus o si nuestro sistema inmune los mantiene controlados. Después de mi experiencia como analista con ELISA y CLIA, sin duda seleccioné la técnica de CLIA para el estudio de estos virus, dada la capacidad de poder traducir en cifras los resultados, de forma similar a la titulación de anticuerpos que se hacía antiguamente con las técnicas de IFI (Inmunofluorescencia Indirecta), pero más precisa. Es importante a la hora del tratamiento, conocer bien el modo de acción de los virus lentos (CMV, Herpes, EBV y Zóster), y en caso de comprobar reactivaciones de virus Zóster o Herpes junto con el EBV, priorizar siempre este último, como posible potenciador de las reactivaciones del resto de los virus herpéticos. En el caso del Papilomavirus, que es responsable desde manifestaciones benignas, como las verrugas, hasta patologías más graves como el cáncer de cérvix, los estudios de PCR serían los más adecuados para su detección y valoración, ya que el nivel de anticuerpos que podamos desarrollar a día de hoy no son medibles para elaborar un diagnóstico de evolución de la enfermedad. Es más bien la detección por PCR del virus del papiloma y las citologías lo que se usa como método de diagnóstico.

En el caso del coronavirus, en la actualidad se están utilizando determinaciones directas del virus (principalmente PCR) e indirectas de anticuerpos (usando las distintas técnicas), con el objetivo de detectar la presencia del virus, las posibilidades de contagio y/o con el fin de analizar cómo se comporta la inmunidad ante este nuevo patógeno.

En los primeros días tras el contagio, entre los días 0 y 7 (Figura 1), la técnica de preferencia para detectar la presencia del virus sería la PCR. Las IgG suelen aparecer a partir del día

7, por lo que quizás haciendo una medición de anticuerpos totales podrían obtenerse resultados a partir del día 4. Ante un paciente con inicio de síntomas, las técnicas de elección podrían ser por tanto la PCR y la medición de anticuerpos totales por CLIA. Con el fin de analizar si una persona ya ha pasado la infección, lo adecuado sería medir también la IgG. Los resultados podrían por tanto resumirse de la siguiente manera (Tabla 1).

Tabla 1: Interpretación de los resultados diagnósticos en la infección por SARS-CoV-2.

PCR	Anticuerpos totales	IgG	Comentarios
⊖	⊖	⊖	No ha habido contacto, o nos encontramos al principio del periodo de incubación.
⊕	⊖	⊖	Sin síntomas. Detección precoz de la infección.
⊕	⊕	⊖	Infección activa (Es de interés aquí la técnica de CLIA).
⊖	⊕	⊕	Infección activa, con evolución favorable.
⊕	⊕ (o IgM e IgA ⊖)	⊕	Hemos visto este caso en situaciones donde la infección está resuelta pero aún quedan restos de ARN viral no infeccioso en la mucosa del paciente, detectados debido a la capacidad de amplificación de la técnica de PCR.

Si sólo se observa detección de anticuerpos (Tabla 2):

Tabla 2: Interpretación de los resultados serológicos frente a SARS-CoV-2.

Anticuerpos totales	IgG	Comentarios
⊕ (o IgM e IgA ⊕)	⊖	Infección activa
⊕	⊕	Seroconversión o evolución favorable.
⊕ (o IgM e IgA ⊖)	⊕	Seroconversión o evolución favorable.

En la práctica, cada día recibimos demandas y preocupacio-

nes sobre la realización de las pruebas de detección para COVID-19 lo más rápido posible. También se nos consulta sobre la necesidad de hacer las diferentes pruebas tras un contacto reciente. Mi experiencia es la siguiente:

Contacto con paciente positivo hace 1 día: Lo mejor en este caso sería realizar una PCR.

Contacto hace 7 días: Se debe medir PCR y también anticuerpos totales por quimioluminiscencia, nos sacará de dudas de la posible presencia del virus del SARS-CoV-2, al ser la técnica más sensible, precisa y específica del mercado. He podido comprobar que después de 7 días hay pacientes que ya no presentan virus detectables en la zona nasofaríngea, y en estos casos ya es posible detectar los anticuerpos totales.

Contacto hace 14 días: Se debe medir anticuerpos totales y la IgG, por quimioluminiscencia o bien hacer una medición de anticuerpos por ELISA, IgM e IgG sabiendo las características antes mencionadas.

Si se desea saber si estuvo en contacto con el virus. La técnica de elección sigue siendo la quimioluminiscencia de anticuerpos totales, porque en los casos iniciales de la infección, es capaz de hacer una medición con muy pocos anticuerpos, incluso antes de que se pudiera medir la IgM. Y en el caso de haber pasado la enfermedad cuyos anticuerpos no se detectan por otras técnicas, al ir desapareciendo de sangre periférica, la medición de anticuerpos totales sería la ideal para poder dejar constancia de que hubo contacto.

b. Análisis de la inmunidad

Por otro lado, las técnicas de detección de virus pueden combinarse asimismo con otros análisis que permiten estudiar la capacidad de respuesta del sistema inmunitario del paciente. Algunas de estas técnicas solemos utilizarlas habitualmente al trabajar con microinmunoterapia.

I. Perfil inflamatorio:

En este perfil podemos incluir parámetros que nos ayuden a identificar la posibilidad de una reacción inflamatoria relacionada con la infección viral. Las pruebas más frecuentes a medir en el laboratorio para estos casos son:

- Hemograma (para comprobar sobre todo los cambios en la fórmula leucocitaria),
- Elevación de: PCR, Ferritina, Glucosa, GOT, GPT, GGT, D-dímero (porque si hay una inflamación no controlada se puede llegar a producir un proceso de hiper-

coagulabilidad) y de IL-6.

- Disminución de la T.Protrombina.

Estos parámetros y algunos otros nos sirven para valorar el grado de inflamación que sufre el paciente tras la infección, y con ello su pronóstico de cara a las posibles secuelas o efectos secundarios de la infección. Actualmente son los parámetros más utilizados en pacientes que han sido infectados por el virus causante de la COVID-19, con cuadro clínico agudo.

II. Tipaje linfocitario:

Este perfil nos proporciona una visión actual de la situación en que se encuentra el sistema inmune en el momento en que extrajimos la sangre al paciente. Nos permite saber si su capacidad de defensa inmunitaria a virus, bacterias, hongos o parásitos, es adecuada. Así como se observa si el paciente será capaz de resolver una infección de estos tipos adecuadamente, o no. También podemos saber si el sistema inmune está activado en exceso o en defecto, lo que nos llevaría a poder ofrecer una terapia inmunitaria en ese sentido, modulando en función de las necesidades individuales del paciente. La herramienta del tipaje linfocitario nos permite saber si la respuesta innata a cargo de los linfocitos NK (Natural Killer), tiene suficientes células para actuar. Se extrae de este análisis si pudiera haber una carencia en la coordinación de la respuesta inmunitaria. También permite valorar si hay una tolerancia en exceso, que le llevará a posibles problemas tumorales, o todo lo contrario, una tolerancia disminuida que podría llevar al paciente a un estado de autoinmunidad.

Conclusión

Los virus están presente en nuestras vidas, como muchos otros microorganismos: bacterias, hongos, arqueas, parásitos, etc. Y sabemos convivir en armonía y en simbiosis con muchos de ellos. Nuestro sistema inmunológico nos defiende y protege de cualquier intento de agresión por parte de microorganismos patógenos, y se puede observar en las analíticas cómo la tasa de anticuerpos contra los diferentes virus puede variar en las reacciones agudas o, una vez controlado el virus, si con el tiempo es capaz de reactivarse para volver a hacernos daño, momento en el que nuestras células plasmáticas volverán a fabricar anticuerpos para frenar el nuevo ataque.

La comparación en el tiempo del aumento o disminución de anticuerpos específicos contra los diferentes virus, nos permite saber la fase en que nos encontramos con respecto a la infección inicial. Cuando el sistema inmune se altera, los virus encuentran mejores condiciones para invadirnos.

Las técnicas descritas en el apartado b), nos permiten saber si el sistema inmunitario del paciente será capaz de responder adecuadamente a la infección, o deberemos utilizar las herramientas precisas para adaptar su respuesta inmunitaria hacia la remisión de la infección y la reparación del daño celular sufrido a causa de a misma.

Reflexiones a raíz de un caso clínico

Aprovechando la actualidad de la COVID-19, me gustaría compartir mi experiencia personal con respecto a una paciente que se contagió del virus y que estuve siguiendo. El caso clínico trata de un matrimonio, donde él (61 años) sufrió una infección muy aguda con todos los síntomas descritos de la enfermedad de la COVID-19: con dificultad para respirar, fiebres que no cedían con paracetamol, cansancio extremo, etc. Y ella (64 años) se mantuvo en todo momento asintomática cuidando del enfermo, que recibió tratamiento a domicilio, confinados ambos en casa. Supimos sin embargo que ambos se contagiaron y llegamos a medirles altas tasas de anticuerpos, 1 mes después de pasar la enfermedad.

La mujer, que claramente se infectó pero permaneció asintomática, cuidando de su marido, llevaba tomando desde el 1 de diciembre de 2019 un tratamiento antiviral de microinmunoterapia para el Epstein-Barr virus. Concretamente, seguía un plan de tratamiento con la fórmula EBV, probióticos (principalmente *Latobacillus reuteri*) y un complejo vitamínico con zinc. Si miramos la fórmula EBV, observamos que, por su composición, tiene como dianas de inmunorregulación secuencial modular la actividad del interferón de tipo I.

Estudios recientes resaltan la implicación de las vías dependientes interferón en la infección por SARS-CoV-2. Indican, por ejemplo, que el receptor ACE2, que casualmente usa el SARS-CoV-2 para acceder a nuestras células, es un gen estimulado por interferón en las células epiteliales de las vías respiratorias humanas, y se detecta en subconjuntos celulares específicos de otros tejidos¹. Los IFN de tipo I son importantes en la puesta en marcha de una respuesta antiviral, pero al mismo tiempo las evidencias actuales muestran que el exceso de interferón podría provocar la sobreexpresión de los receptores ACE2, y por tanto facilitar la infección de nuevas células. Se sugiere actualmente que en estados tempranos de la infección modular las vías de interferón podrían ser de interés como estrategias específicas de inmunomodulación²⁻³.

Si bien no existen datos específicos y demostrados sobre sus efectos en la COVID-19, parece de interés compartir e intercambiar entre compañeros estas reflexiones y experiencias personales, pues este caso me hizo darme cuenta de que quizás la ausencia de síntomas de la paciente de 64 años pudo estar relacionado con el tratamiento instaurado anteriormente y basado en un apoyo antiviral con las vitaminas, la fórmula EBV y la protección de las mucosas.

Bibliografía

1. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Niquist, S.K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020. 181:1016-1035.
2. Hadjadj J., Yatim N., Corneau A., et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020.
3. Wang et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host & Microbe*. 2020

Un libro para un diagnóstico a varios niveles



20 métodos descritos e ilustrados con casos prácticos

Con la colaboración de médicos a nivel europeo

Una herramienta de consulta para la práctica clínica diaria

Solicite su ejemplar en www.aemi.es/seccion-libros

Mi experiencia con la microinmunoterapia en algunos casos de COVID-19

Dra. Paloma Gómez (España)



Junio 2020

Dedico este artículo a todos mis compañeros fallecidos luchando contra esta pandemia. In Memoriam.

Introducción

La epidemia por SARS-CoV-2 (Síndrome Agudo Respiratorio Severo por Coronavirus 2) ha dejado cientos de miles de muertos en todo el mundo, aunque su incidencia ha variado mucho según los territorios y va a ser difícil establecer qué países han sido los más afectados realmente.

El problema es que los datos están condicionados por la forma que tiene cada país de contar los fallecimientos y al número de test de detección de coronavirus (PCR o reacción en cadena de la polimerasa, para muestras nasofaríngeas) realizados a la población.

En la mayoría de los países se han incluido en el cómputo tanto aquellas muertes en hospitales, residencias de ancianos o domicilios que dieron positivo en el test de COVID-19, como aquellos sospechosos de tener la enfermedad en base a sus síntomas. En España, por el contrario, se optó por contabilizar como muertes por coronavirus solo a los ingresados en hospitales a los que se les realizó test PCR, con lo cuál la masa ingente de bajas, que se acumula en las residencias de ancianos, quedó fuera del recuento. Además, teniendo en cuenta que, según revelan informes oficiales, sólo al 40% de los casos con síntomas se les realizó este test viral de infección actual, muchos epidemiólogos estiman que las cifras reales de la incidencia en nuestro país y en otros podrían ser mucho mayores que las reconocidas oficialmente.¹

Casos clínicos

Aunque en un principio se pensaba que la sintomatología que ocasionaba el coronavirus era parecida a una gripe, cursando con fiebre, dolores musculares y cuadros respiratorios que variaban desde un leve resfriado a una neumonía, la experiencia nos ha mostrado que las manifestaciones clínicas englobadas bajo el término COVID-19 son sumamente variadas y hay que tenerlas a todas en cuenta a la hora de efectuar un diagnóstico temprano de la enfermedad².

A continuación, expongo varios de los casos clínicos que he tratado en estos pasados meses donde se observa esta amplia diversidad de síntomas:

- ▶ Julio, 64 años, policía municipal jubilado, fumador, sin antecedentes clínicos relevantes salvo un ligero sobrepeso. Es padre de una adolescente con deficiencia mental que acude a un centro de discapacitados, la cual a principios de marzo presentó un cuadro catarral leve y ligeros eritemas con pústulas en ambos antebrazos³. A las dos semanas él empezó con fiebre alta de hasta 39,5°C, cefaleas intensas y tos seca. Acudí a Urgencias donde le recomendaron cuarentena en su domicilio, tratamiento con Paracetamol y control diario de la temperatura por teléfono.
- ▶ Elvira, 72 años, arquitecta jubilada, buen estado de salud previo salvo una ligera hipercolesterolemia. A principios de marzo volvió de un largo viaje por Italia y a los pocos días empezó a sentirse muy cansada y a notar “que las piernas no la sostenían”. Intentó pedir hora en el especialista pero, debido a la pandemia, solo la atendieron por

télefono y le recetaron un suplemento de vitamina B12. Cuando contactó conmigo, padecía además una intensa conjuntivitis que estaba tratando con colirios y los dedos de sus pies presentaban un leve color amoratado.

- ▶ Sandra, 32 años, auxiliar de enfermería de Urgencias en un gran hospital, en contacto diario con pacientes sospechosos de coronavirus. Empezó con tos y fiebre y la enviaron a casa sin hacerle ninguna analítica, controlándole la temperatura por teléfono. Cuando me llamó, llevaba un mes con antitérmicos pero la fiebre no remitía, oscilando entre 38 y 39°C, y presentaba un cuadro diarreico mantenido.
- ▶ Amparo, 55 años, enfermera de un centro de salud, con antecedentes de haber estado en contacto con numerosos enfermos con síntomas de COVID-19. En cuanto empezó con tos y fiebre, la mandaron de cuarentena a su domicilio sin realizarle test PCR, y la llamaban cada día para ver su evolución. A los pocos días empezó a perder el gusto y el olfato de forma marcada. Fue tratada solo con paracetamol.
- ▶ Marina, 82 años, profesora jubilada con un buen estado físico y psíquico previo salvo una leve osteopenia. Vive desde hace diez años en una residencia de ancianos, de los cuales un gran porcentaje habían empezado a presentar síntomas compatibles con coronavirus. Cuando se puso en contacto conmigo, su compañera de habitación había fallecido la noche anterior y ella estaba muy afectada, pues veía que no llevaban a los pacientes al hospital y simplemente los sedaban⁴. Los síntomas que me refirió fueron una intensa cefalea y dolores musculares generalizados, con fiebre de 38,5°C.

En ninguno de los casos referidos, y debido a la situación de alarma y desbordamiento que aquejaba a los centros sanitarios, pude contar con ninguna analítica ni test diagnóstico PCR, así que tuve que recurrir solo a mi experiencia clínica para hacer un diagnóstico diferencial. En algunos de los pacientes estaba claro el origen del contagio y los síntomas, pero en otros tuve que apoyarme en la literatura más reciente para basar mi juicio clínico. Así, por ejemplo, me fueron muy útiles los estudios que señalaban a la conjuntivitis como un síntoma a tener muy en cuenta (5) y las alertas de la OMS incluyendo la dificultad de hablar o moverse como nuevos síntomas relacionados con la COVID-19 (6) así como las erupciones cutáneas, la diarrea o los cambios de color en los dedos de las manos o los pies. También la pérdida precoz e intensa del sentido del gusto (ageusia) y el olfato (anosmia) son un interesante dato para el diagnóstico precoz^{7,8,9}.

Estrategia terapéutica aplicada

Sin tiempo para realizar una gran investigación - habían pasado apenas unos meses desde que el coronavirus fuese reconocido - han sido los pequeños estudios de los médicos que tratan casos de COVID-19 los que han aportado algo de luz con sus resultados para que podamos aplicar las terapias correctas. También me he basado para mis tratamientos en los informes sobre la situación del coronavirus en España que publica periódicamente el Centro Nacional de Epidemiología¹⁰.

En un principio, la intubación y la ventilación se consideraron la única forma de tratar a los pacientes de COVID-19, pero conforme ha ido avanzando la pandemia, esto se ha ido cuestionando¹¹.

Es un hecho que el SARS-CoV-2 ataca primero células ubicadas en la mucosa de la nariz y la garganta y, en los casos más graves, hace de los pulmones su zona cero. No obstante, su alcance puede extenderse a muchos otros órganos: en un artículo publicado en *Science Magazine* se presentan algunos de los hallazgos que ya han hecho investigadores de todo el mundo y que ponen de manifiesto que la letalidad de la COVID-19 se extiende prácticamente a todo el cuerpo¹².

Por otro lado, y según un artículo de *Thrombosis Research*, de 184 pacientes con COVID-19 ingresados en una UCI neerlandesa, el 38% presentaba alteraciones en la coagulación sanguínea y, de hecho, en casi un tercio de los casos, la muerte se debió a una Coagulación Intravascular Diseminada (CID)¹³. Hoy, gracias a los descubrimientos resultantes de las autopsias, está demostrado que el primer efecto del COVID-19 es la formación de coágulos y trombos y solo después aparece la neumonía intersticial doble mencionada por los médicos chinos en sus hallazgos¹⁴. En los casos que he tratado, opté pues por administrar desde el primer momento 50 mg de escina cada 8 horas, así como un gramo al día de oxerutina, ambos pertenecientes al grupo de medicamentos vasoprotectores sistémicos, para prevenir la lesión del endotelio vascular que pudiese acarrear una CID¹⁵. La rutina además se ha visto hace tiempo que previene y disminuye la neuroinflamación¹⁶, algo muy importante ahora en los pacientes de coronavirus, ya que ésta es la causa de la anosmia y la ageusia que afecta a un alto porcentaje de ellos de forma temprana.

Otra de las “sorpresas” que ofrece la respuesta inmunológica de algunos individuos frente a la infección por SARS-CoV-2 es la denominada “tormenta de citoquinas”, proceso ocasionado por una respuesta exagerada y descontrolada frente a un agente patógeno altamente peligroso. Como consecuencia, se activa un gran número de leucocitos (neutrófilos, macrófagos

y mastocitos) y se induce la producción de citoquinas proinflamatorias (ej. IL-6, TNF) en ingentes cantidades. Finalmente, esta reacción puede causar daños importantes en todos los órganos del cuerpo humano, siendo la principal causa de mortalidad al provocar una hiperinflamación pulmonar que lleva a una insuficiencia respiratoria aguda^{17,18}.

Por lo tanto, es importante contrarrestar cuanto antes las respuestas inflamatorias hiperactivas y, de hecho, son muchos los ensayos clínicos con inmunosupresores que se están llevando a cabo, tratando la desregulación inmunológica causada por el coronavirus como un proceso autoinmune¹⁹.

En este sentido, y para evitar que la infección por el SARS-CoV-2 provoque esta alteración inmunológica en el paciente, he prescrito a todos mis pacientes desde el primer momento una cápsula diaria en ayunas de la fórmula de microinmunoterapia EAI, pues tengo una amplia experiencia con ella de excelentes resultados en otros casos de reacciones autoinmunes descontroladas^{20,21}.

El resto del tratamiento que recomendé a estos pacientes consistió en:

- ▶ 600 mg de Acetilcisteína al día, medicamento empleado para fluidificar el moco en resfriados pero que, al actuar como un potente antioxidante en el pulmón, puede prevenir la inflamación del mismo causada por el coronavirus, lo cual ha hecho que el Ministerio de Sanidad de España la haya incluido entre los medicamentos esenciales para luchar contra esta infección²².
- ▶ Tres tomas al día de un concentrado de bayas de Sauco, Escaramujo y Grosellero negro que, aparte de ejercer una excelente sinergia con la fórmula EAI en cuanto a la normoregulación del sistema inmune, tienen un efecto antivírico y antiinflamatorio y protegen el endotelio vascular del estrés oxidativo, efectos todos ellos muy a tener en cuenta^{23, 24, 25}.
- ▶ Tres tomas al día de un extracto de semilla de pomelo (9 mg al día) por sus efectos tanto antivíricos como neuroprotectores^{26, 27}.
- ▶ Un suplemento de prebióticos y probióticos para mantener el equilibrio entre las comunidades microbianas existentes en el tracto gastrointestinal y la mucosa otorrinolaringológica, algo de vital importancia pues afecta al funcionamiento normal del sistema inmunológico²⁸.

Seguimiento y evolución

Tras una semana de tomar el tratamiento anteriormente expuesto, la totalidad de mis pacientes habían mejorado, desapareciendo la fiebre en todos los casos, y su saturación de oxígeno en sangre, medida con un oxímetro de pulso, sobrepasaba en todos los casos el porcentaje normal de 90²⁹. No obstante, por seguridad les recomendé mantener la misma pauta durante un mes más, periodo durante el cual hay riesgo de recaídas y rebrotes. De hecho, en muchos países se están registrando casos de recaídas en pacientes que habían sido dados de alta semanas antes³⁰.

Una vez recuperados, todos ellos sin aparentes secuelas y sin haber necesitado hospitalización, les insté a que se realizaran pruebas de serología con extracción de sangre para determinar la presencia de anticuerpos IgM e IgG, ya que todas esas personas los desarrollan en mayor o menor grado³¹. Cuando una persona supera la infección, su sistema inmunitario ha producido anticuerpos, proteínas capaces de proteger contra un posible nuevo ataque del virus. La aparición de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 se produce rápidamente y en un plazo de dos semanas la mayoría de los pacientes han generado inmunoglobulinas IgG contra el virus. Todavía no se conoce el grado de protección que confieren estos anticuerpos, pero sí que su aparición está relacionada con el control de la carga viral en muchos enfermos, aunque no en todos³².

En este caso, el 100% de mis pacientes dieron positivo por IgM e IgG, lo que demuestra que, en efecto, han estado infectados por coronavirus y que mi diagnóstico clínico fue acertado.

Conclusión

Con la pandemia de la COVID-19 el papel de la inmunología está cobrando nuevo protagonismo. Es fundamental estudiar el funcionamiento del sistema inmunitario frente a la infección y analizar los mecanismos patogénicos que pueden estar causando la enfermedad.

La puerta de entrada del SARS-CoV-2 es la proteína ACE2^{33, 34} que se encuentra en gran cantidad en diversas partes del cuerpo, entre ellas las células epiteliales que recubren el sistema respiratorio hasta los alveolos pulmonares, donde la sangre se oxigena. De hecho, los neumocitos tipo II son la principal célula diana del SARS-CoV-2, que utiliza la maquinaria celular para replicarse y fabricar nuevos viriones. Al liberarse éstos, la célula huésped induce su apoptosis y se activa la respuesta inmunoinflamatoria, que en ocasiones se descontrola y, finalmente, los pulmones se inundan de líquido y células muertas.

Uno de los aspectos relacionados con la inmunidad que más llama la atención en la infección por SARS-CoV-2 es la denominada ‘tormenta de citoquinas’. Se estima que esta reacción desproporcionada del sistema inmunitario se presenta en aproximadamente el 10-20% de los pacientes infectados. Como resultado, se produce mucha inflamación y daño en los pulmones, derivando en un empeoramiento de la enfermedad que puede llegar a ser fatal³⁵.

Aunque los pulmones son, se podría decir, la zona cero del coronavirus en el cuerpo humano, son muchos más los órganos que se ven afectados, directa o indirectamente, y los estudios de Tomografía Computerizada (CT) de médicos de todo el mundo, en especial los chinos, nos han enseñado mucho y nos han ayudado a extraer conclusiones terapéuticas³⁶. Esto, unido a nuestra experiencia clínica, nos ha mostrado que determinados tratamientos, simples y finalmente adecuados, si se instauran de una manera temprana, permiten evitar que aparezcan las complicaciones que llevan a la muerte.

Por otro lado, dar positivo en un test de anticuerpos no asegura futura inmunidad frente al SARS-CoV-2³⁷. De hecho, un estudio preliminar realizado por el Instituto de Investigación IrsiCaixa de Barcelona, muestra que un 44% de las personas que han sufrido la infección de manera leve o asintomática tienen un nivel de anticuerpos muy bajo y con poca capacidad neutralizante. Así pues, según estos resultados, dar positivo en este test podría no garantizar protección contra el SARS-CoV-2³⁸.

Si a esto sumamos que la directora del Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades, Andrea Ammon, ya daba por hecho una segunda oleada del virus y afirma que «la pregunta es cuándo llegará y cómo de fuerte será», creo que no es el momento de relajarse por completo, pues la poca inmunidad que se refleja en los países deja susceptible al 85-90% de la población³⁹. El virus está a nuestro alrededor, circulando, y lo realista es tomar medidas de prevención.

Es por ello que, a todos mis pacientes, una vez dados de alta, les he recomendado que pasen a tomar una cápsula diaria en ayunas de la fórmula de microinmunoterapia EID, que he empleado anteriormente con éxito para fortalecer el sistema inmune⁴⁰. Además, les he prescrito un suplemento de zinc y selenio, que ejercen una excelente sinergia con dicha fórmula, potenciando la inmunomodulación que la microinmunoterapia propicia, y aconsejándoles que lo sigan durante los próximos meses para preparar su sistema defensivo.

Si algo hemos aprendido es que, ante el SARS-CoV-2, lo más importante es mantener equilibrada la inmunidad en todo

momento, potenciándola de forma preventiva con la fórmula EID, e impidiendo que se desboque cuando se produce la infección por coronavirus con la fórmula EAI. Como ya he expuesto, mi experiencia clínica me ha demostrado que la fórmula de microinmunoterapia EAI posee un gran efecto regulador cuando ocurre una respuesta excesiva del sistema inmunitario, siendo capaz de poner freno eficazmente a la tendencia del mismo a volverse en contra del propio organismo, que es lo que ocurre en la tormenta de citoquinas que caracteriza la COVID-19.

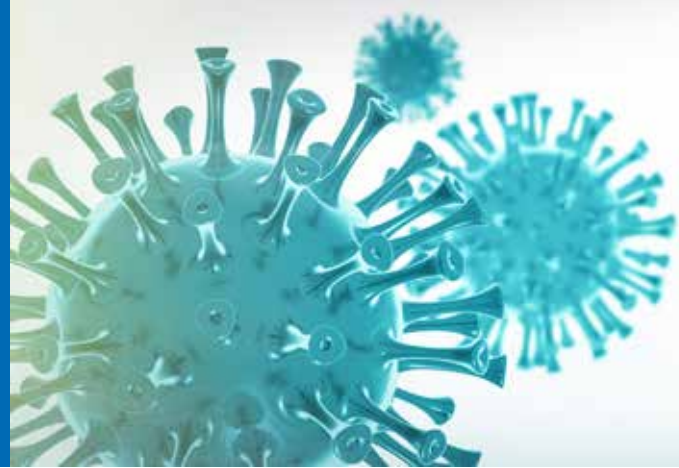
Bibliografía

1. Wu J, et al. 109,000 Missing Deaths: Tracking the True Toll of the Coronavirus Outbreak. 2020. Disponible en línea: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/21/world/coronavirus-missing-deaths.html> [Consultado: Junio 2020]
2. Mayo Clinic. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. Disponible en línea: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/symptoms-causes/syc-20479963> [Consultado: Junio 2020].
3. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Br J Dermatol.* 2020;10.1111/bjd.19163.
4. Ricós F. «Se quedaban en la residencia, los sedaban y morían. Esa es la verdad. Había instrucciones». Las Provincias. 2020. Disponible en línea: <https://www.lasprovincias.es/comunitat/quedaban-residencia-sedaban-20200524002722-ntvo.html?ref=https:%2F%2Fwww.google.com%2F> [Consultado: Junio 2020]
5. Amesty MA, Alió Del Barrio JL, Alió JL. COVID-19 Disease and Ophthalmology: An Update [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Ophthalmol Ther.* 2020;1-12.
6. WHO. Q&A on coronaviruses (COVID-19). 2020. Disponible en línea: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses#:~:text=symptoms> [Consultado: Junio 2020]
7. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms [published online ahead of print, 2020 Apr 12]. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10.1002/alr.22579.
8. Roland LT, Gurrola JG 2nd, Loftus PA, Cheung SW, Chang JL. Smell and taste symptom-based predictive model for COVID-19 diagnosis [published online ahead of print, 2020 May 4]. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10.1002/alr.22602.
9. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Nat Med.* 2020;10.1038/s41591-020-0916-2.
10. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia en Salud Pública – RENAVE. Informes COVID-19. 2020. Disponible en línea: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx> [Consultado: Junio 2020].
11. Knightly K. COVID19: Are ventilators killing people? *OffGuardian.* 2020. Disponible en línea: <https://off-guardian.org/2020/05/06/covid19-are-ventilators-killing-people/> [Consultado: Junio 2020].
12. Wadman M et al. How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. *Science.* 2020. Disponible en línea: <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes#> [Consultado: Junio 2020].
13. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.
14. Shi H, Han X, Jiang N et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434.
15. Koziak K et al. The cellular and molecular basis for therapeutic effectiveness of β-escin. *Atherosclerosis* 235.2. 2014: e267.
16. Wu J, Maoqiang L, Fan H et al. Rutin attenuates neuroinflammation in spinal cord injury rats. *J Surg Res.* 2016;203(2):331-337.

17. Hernández C. Coronavirus: la 'tormenta de citoquinas', incluida como posible efecto. Redacción médica. Sanidad actualiza su informe científico-técnico sobre el Covid-19. 2020. Disponible en línea: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/coronavirus-la-tormenta-de-citoquinas-incluida-como-posible-efecto-7538> [Consultado: Junio 2020].
18. Carsana L et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. [published online ahead of print, 2020 June 8] *Lancet Infect Dis.* 2020;1-16.
19. ISanidad. Cinco hospitales españoles participan en un ensayo clínico con sarilumab para pacientes con Covid-19. 2020. Disponible en línea: <http://isanidad.com/158604/cinco-hospitales-espanoles-participan-en-un-ensayo-clinico-con-sarilumab-para-pacientes-con-covid-19/> [Consultado: Junio 2020].
20. Gómez Sánchez P. Autoanticuerpos tiroideos y estado emocional: el papel de la microinmunoterapia. *Revista Médica de la Asociación Española de Microinmunoterapia.* 2014; 18: 7-9.
21. Gómez Sánchez P. La Fibromialgia como enfermedad autoinmune y su tratamiento mediante la microinmunoterapia. *Revista Médica de la Asociación Española de Microinmunoterapia.* 2020; 32: 10-13.
22. Dominguez M. Coronavirus: Sanidad publica una lista de 98 medicamentos esenciales. Redacción médica. 2020. Disponible en línea: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/ministerio-sanidad/coronavirus-lista-medicamentos-esenciales-8770> [Consultado: Junio 2020].
23. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Incorporation of the elderberry anthocyanins by endothelial cells increases protection against oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(1):51-60.
24. Porter RS, Bode RF. A Review of the Antiviral Properties of Black Elder (*Sambucus nigra* L.) Products. *Phytother Res.* 2017;31(4):533-554.
25. Barak V et al. The Effect of Herbal Remedies on the Production of Human Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(11 Suppl):919-922.
26. Weseler AR, Bast A. Masquelier's grape seed extract: from basic flavonoid research to a well-characterized food supplement with health benefits. *Nutr J.* 2017;16(1):5.
27. Kadri S, El Ayed M, Cosette P, et al. Neuroprotective effect of grape seed extract on brain ischemia: a proteomic approach. *Metab Brain Dis.* 2019;34(3):889-907.
28. Alarcón P, González M, Castro É. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune [The role of gut microbiota in the regulation of the immune response]. *Rev Med Chil.* 2016;144(7):910-916.
29. Wei-Haas M. They don't struggle to breathe—but COVID-19 is starving them of oxygen. *National Geographic.* 2020. Disponible en línea: <https://www.nationalgeographic.com/science/2020/05/they-do-not-struggle-to-breathe-but-coronavirus-starves-them-of-oxygen-cvd/> [Consultado: Junio 2020].
30. Parshley L. How long does the coronavirus last inside the body? *National Geographic.* 2020. Disponible en línea: <https://www.nationalgeographic.com/science/2020/06/how-long-does-coronavirus-last-inside-the-body-cvd/> [Consultado: Junio 2020].
31. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Test for Past Infection (Antibody Test). 2020. Disponible en línea: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/testing/serology-overview.html> [Consultado: Junio 2020].
32. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Nat Med.* 2020;10.1038/s41591-020-0897-1.
33. Hussain M, Jabeen N, Raza F et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25832.
34. Liu Z, Xiao X, Wei X et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25726.
35. Díez F, Alcamí J. Informe del grupo de análisis científico de coronavirus del ISCIII (GACC-ISCIII). La respuesta inmunitaria frente al coronavirus SARS-COV-2. 2020. Disponible en línea: <https://www.conprueba.es/sites/default/files/noticias/2020-05/LA%20RESPUESTA%20INMUNITARIA%20FRENTE%20AL%20CORONAVIRUS%20SARS-COV-2.pdf> [Consultado: Junio 2020].
36. Lee EYP, Ng MY, Khong PL. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):384-385.
37. Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and Postinfection Immunity: Limited Evidence, Many Remaining Questions [published online ahead of print, 2020 May 11]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.7869.
38. IrsiCaixa. Estudios preliminares apuntan a que no todas las personas positivas en el test de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 están inmunizadas contra el virus. 2020. Disponible en línea: <http://www.irsicaixa.es/es/actualidad/estudios-preliminares-apuntan-que-no-todas-las-personas-positivas-en-el-test-de> [Consultado: Junio 2020].
39. Boffey D. Europe should brace for second wave, says EU coronavirus chief. *The Guardian.* 2020. Disponible en línea: <https://www.theguardian.com/world/2020/may/20/top-eu-doctor-europe-should-brace-itself-for-second-wave-of-coronavirus> [Consultado: Junio 2020].
40. Gómez Sánchez P. Tratamiento con Microinmunoterapia de un caso de PFA-PA o Síndrome de Marshall. *Revista Médica de la Asociación Española de Microinmunoterapia.* 2017;26:6-8.

La COVID-19 desde un ángulo inmunitario: enfoque de la microinmunoterapia

Dra. Lourdes Reig (España)



La gravedad de la infección por SARS-CoV-2 está asociada a la disregulación de la respuesta inmunoinflamatoria así como a una menor inmunidad protectora antiviral, tal y como sugieren las últimas publicaciones¹. De hecho, las investigaciones preclínicas y clínicas muestran alteraciones en las vías de señalización mediadas por el interferón (IFN) y una inducción significativa de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, TNF- α , junto con una secreción aberrante de quimiocinas proinflamatorias por macrófagos alveolares, células dendríticas y neumocitos^{2,3,4}. Esta liberación extensa e incontrolada de mediadores proinflamatorios, denominada tormenta de citoquinas, se presenta a nivel clínico comúnmente como inflamación sistémica y fallo orgánico múltiple, y se asocia entre otros con: síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); altos niveles de velocidad de sedimentación eritematosa (VSG) y proteína C reactiva (PCR); hipercoagulación y coagulación intravascular diseminada (CID); y trombosis^{5,6}. Además, la tormenta de citoquinas podría exacerbar el daño pulmonar.

También es importante destacar que, en particular, pacientes con obesidad y trastornos asociados como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, enfermedades respiratorias crónicas, síndrome metabólico (EM) y diabetes mellitus (DM) - que generalmente se relacionan con inflamación crónica - tienen un mayor riesgo de desarrollar una forma más grave de esta enfermedad viral con varias complicaciones^{7,8,9,10,11}.

En la literatura también se sugiere que la COVID-19 presenta características similares a condiciones autoinflamatorias y autoinmunes^{12,13}, en las que las células B podrían estar implicadas¹⁴. De hecho, al analizar retrospectivamente los datos clínicos y de laboratorio de 21 casos graves y críticos de CO-

VID-19, la prevalencia de anticuerpos anti-52 kDa SSA/Ro, anticuerpos anti-60 kDa SSA/Ro y anticuerpos antinucleares - autoanticuerpos presentes en diferentes enfermedades autoinmunes - fue del 20%, 25% y 50%, respectivamente¹⁵. En otro estudio se encontró que los pacientes más críticos por COVID-19 mostraron signos de activación de células B extrafolliculares al igual que en otros cuadros autoinmunes. Aunque estos pacientes con síntomas graves desarrollaron un mayor número de células secretoras de anticuerpos en las primeras etapas de la infección, esto no parece haber aumentado significativamente su inmunidad¹⁶.

Teniendo en cuenta todos estos datos, los enfoques actuales se centran tanto en favorecer una respuesta inmune antiviral adecuada como en evitar respuestas inflamatorias exacerbadas. Del mismo modo que se siguen investigando distintas estrategias para luchar frente al SARS-CoV-2, hoy no existen datos sobre los efectos específicos de la microinmunoterapia en la COVID-19 y hay que basarse en la experiencia clínica de los médicos y otros profesionales de la salud en su aplicación. En base a los mecanismos patológicos asociados a la COVID-19 descritos anteriormente, **las fórmulas de microinmunoterapia ARTH y EAI** podrían, por su composición, sus dianas de inmunoregulación secuencial específicas y la amplia experiencia clínica con estas fórmulas en cuadros inflamatorios, autoinmunes o de hiperreactividad, ser de interés como enfoques terapéuticos de apoyo en la COVID-19.

Nota: Hay que tener en cuenta que la información actual sobre la COVID-19 sigue evolucionando con el tiempo, por lo que es importante mantenerse informado de diversas fuentes. Avisamos al lector de que algunos de los artículos presentados en esta sección sobre COVID-19 son preimpresiones por lo que recomendamos precaución a la hora de guiar la práctica clínica.

Microimmunoterapia en la estrategia terapéutica frente a la COVID-19

Fórmula ARTH

Objetivos generales: Atenuar la inflamación de carácter agudo o subagudo, contrarrestar la disfunción del tejido y evitar el paso a la cronicidad¹⁷. (Figura 1)

Por su carácter regulador de la respuesta inmunoinflamatoria, la aplicación terapéutica de la **fórmula ARTH** podría ser considerada en todas aquellas patologías asociadas a inflamación de carácter agudo o subagudo, así como en aquellas en las que se evidencie una tendencia a la persistencia o agravación de esta, como por ejemplo en cuadros inflamatorios de naturaleza infecciosa, como la COVID-19. 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- α , en modelos de investigación *in vitro* e *in vivo*^{18,19}.

Fórmula EAI

Objetivos generales: Promover la resolución de fenómenos autorreactivos relacionados con una respuesta inmune exacerbada y evitar su persistencia. (Figura 2)

La **fórmula EAI** actúa a varios niveles y está destinada a atenuar la hiperreactividad inmune y/o la tendencia a la autoinmunidad, mediada principalmente por linfocitos B y T. Podría ser de interés en el marco de enfermedades autoinmunes, intolerancias y/u otras alteraciones como la COVID-19.

Microimmunoterapia en la estrategia terapéutica Post-COVID-19

Hay que tener en cuenta que el SARS-CoV-2 es un virus que induce alteraciones en el organismo a varios niveles, entre ellas la inmunidad. Aparte de la antes mencionada tormenta de citoquinas, pacientes con COVID-19 presentan un nivel mucho más bajo de linfocitos, especialmente células asesinas naturales (NK) en sangre periférica, así como atrofia de bazo y

Figura 1: Modelo de acción de la fórmula ARTH. Objetivos secuenciales.

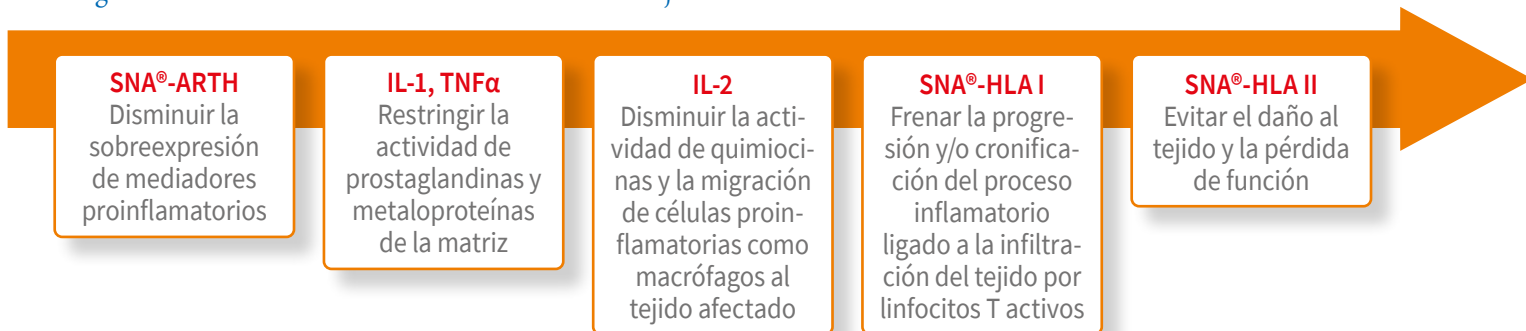
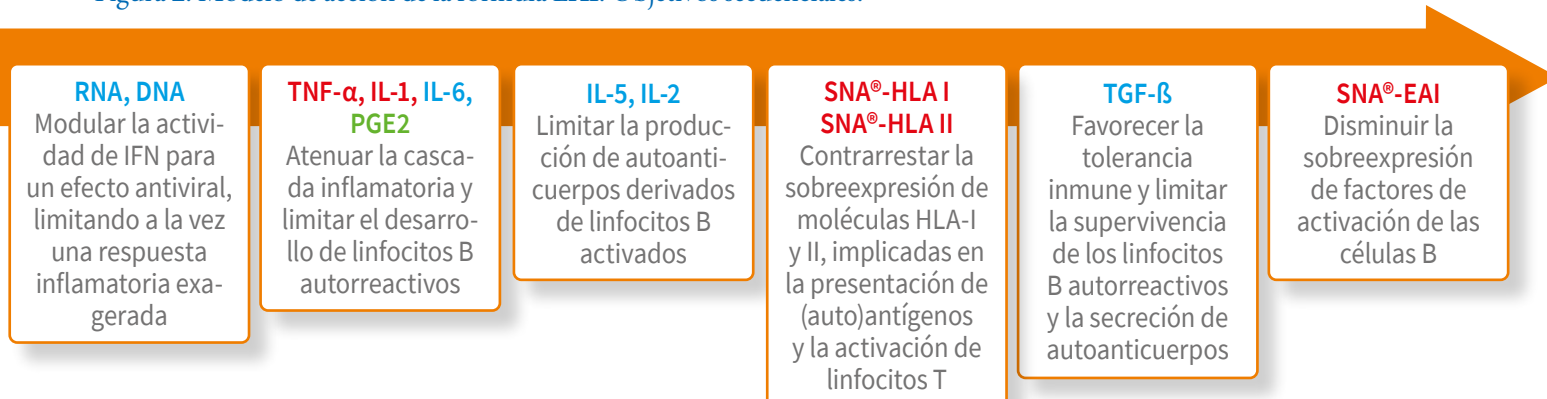


Figura 2: Modelo de acción de la fórmula EAI. Objetivos secuenciales.



ganglios linfáticos, junto con linfocitos reducidos en órganos linfoides⁵. Todo ello se traduce en una inmunidad debilitada y, con ello, un mayor riesgo de recaída de esta enfermedad, teniendo en cuenta también que aún no se conoce el grado de protección que ofrecen los anticuerpos específicos generados frente al SARS-CoV-2. Además, puede aumentar la susceptibilidad ante otras infecciones y/o procesos tumorales. Por tanto, una vez que la tormenta de citoquinas se haya conseguido controlar y el paciente no presente más síntomas, es importante tener en cuenta apoyar al sistema inmune en su recuperación y favorecer su buen funcionamiento. En este sentido, la fórmula EID, por su composición, características y la experiencia clínica con esta fórmula, podrían ser de gran ayuda para sostener los mecanismos de defensa del organismo, tanto de la inmunidad innata como adaptativa, en la estrategia terapéutica instaurada Post-COVID-19.

Resumen

El equilibrio del sistema inmune resulta esencial ante las infecciones y las patologías asociadas. Así pues, debe destruir las células infectadas y eliminar el virus, sin crear demasiado daño en el organismo. La inmunoterapia low dose ofrece numerosas posibilidades para regular la inmunidad, según el contexto, dentro de un plan de tratamiento global. La elección de cada fórmula de microinmunoterapia dependerá como siempre del caso particular del paciente y la experiencia propia de cada prescriptor.

Bibliografía

1. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *J Immunol.* 2020;205(1):12-19.
2. Thiel V, Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008;19(2):121-132.
3. Kindler E, Thiel V. SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. *Cell Host Microbe.* 2016;19(2):139-141.
4. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441.
5. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393.
6. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407.
7. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(5):E736-E741.
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
9. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e54]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21.
10. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22(1):9-19.
11. Marhl M, Grubelnik V, Magdič M, Markovič R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 8]. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):671-677.
12. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. *J Autoimmun.* 2020;102506.
13. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. Covid-19 and autoimmunity [published online ahead of print, 2020 Jun 11]. *Autoimmun Rev.* 2020;102597.
14. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):211-213.e4.
15. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 21]. *Clin Transl Sci.* 2020;10.1111/cts.12805.
16. Woodruff M, Ramonell R, Cashman K, et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. Preprint. medRxiv. 2020;2020.04.29.20083717.
17. Reig L. Inmunidad, inflamación y microinmunoterapia. AEMI. 2014.
18. 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;2020:1594573.
19. Floris I, Appel K, Rose T, Lejeune B. 2LARTH®, a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects in vitro and reduces TNF- α and IL-1 β secretion. *J Inflamm Res.* 2018;11:397-405.

¿Es el virus de Epstein-Barr la causa o la consecuencia de la infección por COVID-19?

Dra. María A. Peiré (España)

*Reflexiones a raíz de mi experiencia:
carta a la comunidad de AEMI
Septiembre 2020*

Como médico de Familia en Barcelona (España), he atendido diariamente en este periodo a muchos pacientes afectados de COVID-19 (por vía telemática, realizando entrevistas y seguimiento personalizado). Fruto de esta experiencia clínica, he podido constatar que muchos pacientes enfermos presentan una intensa sudoración (sobretudo nocturna) de características inusitadas, así como una astenia invalidante para cualquier actividad de la vida diaria. Estos síntomas son más molestos para los pacientes incluso que la fiebre, la cefalea o las poliartralgias generalizadas.

Por experiencia clínica conozco que, entre la población general, cuando existe un agotamiento del sistema inmune por estrés (psíquico, quirúrgico, traumático, otro) es frecuente observar reactivaciones del Virus Epstein-Barr (EBV) con llamativa clínica de astenia y sudoración nocturna profusa, semejante a la que sufren los pacientes afectados de linfoma (patología que se ha ligado precisamente al EBV)^{1,2}.

Pues bien, combinando ambas observaciones, he podido inferir que muchos de los pacientes afectados de COVID que muestran una exagerada sudoración y cansancio, en realidad presentan además una serología de reactivación viral para el Epstein-Barr Virus.

A raíz de esta asociación causal, decidí empezar a tratar a los pacientes COVID que presentaban intensa sudoración y astenia (sin previa comprobación serológica para EBV) con la fórmula de microinmunoterapia EBV (que contiene diversas citoquinas inmunomoduladoras en dosis nanomolares obtenidas por biotecnología, y secuencias de oligonucleótidos específicos para el EBV) y Cordicepina de origen natural. A los pocos días de iniciar dicha terapia antiviral frente al EBV, los pacientes empezaron a mejorar de forma muy significativa.

En este punto de mis observaciones clínicas, se me plantean las siguientes **cuestiones**:

1. La coexistencia de ambos virus (SARS-CoV-2 y EBV), ¿implica una coinfección simultánea de estos dos virus?, ¿es el SARS-CoV-2 el causante de una reactivación viral del EBV?, ¿comparten ambos virus secuencias similares

en su genoma?

2. En cuanto al pronóstico de la enfermedad, ¿por qué el tratamiento de la infección por EBV mejora el pronóstico de los pacientes infectados por COVID y con sintomatología de astenia y sudoración?
3. Los pacientes asintomáticos que han sufrido hace años una infección por EBV, ¿son más vulnerables a ser infectados por SARS-CoV-2?

Respecto al punto número 1 sobre la coexistencia de ambos virus, quisiera compartir con ustedes unas reflexiones:

1.1. Se trata de una coinfección: en este caso cabría suponer que pacientes con el sistema inmunitario muy debilitado son especialmente vulnerables a infectarse por el EBV y que, en una época temporal de pandemia COVID, también se coinfectan casi al mismo tiempo por este otro virus. En este caso habría que investigar qué porcentaje de pacientes COVID muestran síntomas y serologías compatibles.

1.2. El COVID provoca una reactivación del EBV: es una hipótesis más plausible que la anterior. En efecto, cuando la inmunidad innata debe hacer frente a un virus nuevo, se activan una serie de señales moleculares y celulares que conllevarán con el tiempo a la generación de una respuesta inmune adquirida. La denominada “tormenta” de citoquinas propia de la infección por SARS-CoV-2, literalmente puede “agotar” no solo la primera línea de defensas del sistema Inmune, sino también la reserva de células CD8 encargadas de atacar a virus intracelulares³. Con un sistema inmune agotado (e hiporreactivo) es muy fácil que se produzca una reactivación viral antigua (ya sea el Herpes Zóster, el Citomegalovirus o el Virus de Epstein-Barr). En el caso que nos ocupa, resulta llamativo el constatar como síntomas propios de una reactivación por EBV (intensa sudoración y astenia) se observan en este tipo de pacientes. En un trabajo publicado en marzo por la Universidad de Wuhan se constató una asociación causal entre la infección de ambos virus: pacientes COVID que además tenían EBV mostraban mayor fiebre, aumento de la PCR y un llamativo descenso de los linfo-

citos CD8, así como mayor tiempo de hospitalización⁴. Precisamente, los linfocitos CD8 son los encargados de hacer frente a los virus intracelulares y su agotamiento por COVID, permite que el EBV aproveche esta debilidad para reactivarse^{5,6}.

1.3. Ambos virus comparten secuencias genómicas: resulta “curioso” que los pacientes con COVID-19, si muestran otros síntomas acompañantes, sean precisamente los propios de una reactivación viral por EBV. Además, algunos pacientes que muestran serología positiva para EBV durante la infección COVID no recuerdan haber pasado en su vida una Mononucleosis infecciosa. De hecho, a una paciente de 16 años afecta de COVID-19 que he visitado recientemente, ante la llamativa clínica de sudoración profusa con astenia, se le practicó una serología EBV que mostró un patrón de reactivación viral con elevación de las IgM y de las IgG específicas: lo sorprendente es que la adolescente no tenía ni amigdalitis ni adenopatías laterocervicales propias de una infección aguda por EBV, y tampoco recordaba haber pasado en su primera infancia esta infección.

En cuanto a lo planteado en el punto número 2 sobre el Pronóstico:

En el citado trabajo de la Universidad de Wuhan se constató que los pacientes tratados de la infección por EBV, mejoraba su pronóstico, mostrando además un perfil más benigno de la infección por COVID⁴. Ello nos lleva plantear lo expuesto en el punto 1.3.

Y referente a lo comentado en el punto número 3 sobre la Susceptibilidad de sufrir una infección por SARS-CoV-2:

Sería interesante averiguar si los pacientes afectados por COVID, y sobretodo los de peor pronóstico, en realidad han sufrido en algún momento de su vida una primoinfección por el EBV. De esta forma, tratando a la población de riesgo frente al EBV, se podría evitar que se infectaran por este coronavirus (o al menos que desarrollaran una forma grave).

Son muchas las cuestiones que se plantean, pero en resumen se pueden extraer las siguientes **conclusiones**:

- ▶ En base a mi experiencia clínica, la coexistencia de síntomas sugestivos de infección por EBV es un hecho objetivo descrito en pacientes COVID.
- ▶ El tratamiento del EBV ha mejorado el pronóstico de la infección por COVID en los casos que he tratado.
- ▶ En los casos COVID en los que he podido hacer serología frente al EBV, se ha visto una reactivación de este virus (por la presencia de IgM altos y de IgG muy elevadas para los antígenos VCA, EA e IgG elevadas para EBNA,

pero no así la presencia de IgM para EBNA que sería propio de una primoinfección por EBV).

- ▶ En pacientes con estos síntomas a los que, por razones de presión asistencial no se les ha podido realizar una serología EBV, pero sí se les ha tratado frente a este virus, han mejorado significativamente.
- ▶ Los pacientes que estaban siguiendo conmigo tratamiento por reactivación EBV por otros motivos (post cirugía, estrés, traumas), no se han infectado por el SARS-CoV-2 o bien se han infectado de forma asintomática.

En conclusión

“Mi experiencia clínica me ha demostrado que en algunos de los pacientes con COVID se puede detectar sintomatología asociada a la infección por EBV, y signos en serología de una reactivación”. Me parece de interés poder compartir estas reflexiones y experiencia personal con otros compañeros, que durante estos meses se han enfrentado también en primera línea a pacientes con esta enfermedad.

¿Podría tratarse la COVID como una infección EBV? Si así fuera, podrían utilizarse los tratamientos actuales disponibles para el EBV, como por ejemplo la microinmunoterapia, hasta que no se disponga de un tratamiento específico para la enfermedad o de una vacuna eficaz; todo ello sin olvidar las medidas generales de tratamiento de toda infección vírica (vitamina C a altas dosis, vitamina D a altas dosis, zinc, et.)

¿Es el EBV la causa o la consecuencia de la infección por SARS-CoV-2?

- ▶ En el primer caso, ya tendríamos definida a la población de riesgo y que por tanto, absolutamente debería tratarse.
- ▶ En el segundo, habría que alertar sobre los síntomas propios de esta infección para, sin necesidad de realizar serologías EBV; empezar a tratar a los pacientes COVID lo más precozmente posible.

Bibliografía

1. Lopez G, Marcilla F, Ramos C, Arazo P. Carta científica: Asociación de linfoma de Burkitt meníngeo y virus de Epstein-Barr en paciente infectada por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; (25):10655-10658
2. Beltramino MP, Calmet R, Gatica Valdes M. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas. *Hematología* 2005; 9(2): 39-54.
3. Guang C. Clinical and immunological features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* 2020, March 27; 130(5):2620-2629.
4. Chen T, Song J, Liu H, Zheng H, Chen C. Positive Epstein-Barr Virus Detection in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Patients (3/12/2020).
5. Nirenberg MS, Herrera MDMR. Foot manifestations in a patient with COVID-19 and Epstein-Barr virus: A case study [published online ahead of print, 2020 Jun 22]. *Foot (Edinb)*. 2020; 101707.
6. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Research* 2020, August; 285:198005.

De la mano de la investigación

¡Sigue la actualidad médica y científica de la mano del Dr. Pascal Mensah, director científico de las asociaciones de microinmunoterapia!

La investigación es emocionante, aunque seguir la actualidad... ¡no siempre es tarea fácil! Conocimiento y práctica van de la mano, por eso es de vital importancia seguir de cerca los descubrimientos y las discusiones que se comentan en la bibliografía médico-científica y que aportan nuevos conceptos a la propia experiencia clínica.

Esta sección tiene como objetivo presentarle la actualidad de la investigación en inmunología y en microinmunoterapia, a nivel nacional e internacional.

¿Qué hay de nuevo?

1

Interferón de tipo I, posible biomarcador de formas graves de COVID-19

Mejorar la atención y el pronóstico de los pacientes con COVID-19 depende en gran medida de entender cómo se construye la respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2, qué factores agravan la enfermedad y qué mecanismos de escape utiliza el virus para evadir la respuesta del huésped. Uno de los terrenos de discusión que ha tomado importancia este verano es el de la respuesta mediada por interferón de tipo I (IFN α y β). El pasado mes de julio un grupo de investigación francés observó que en los pacientes con cuadros severos de la enfermedad se daba linfopenia, una respuesta de interferón disminuida, y una carga viral elevada, sugiriendo así una mala gestión de la replicación viral por parte del sistema inmunitario. Otros estudios publicados en el mes de mayo ya apuntaban hacia el rol que podían estar jugando los interferones en la infección. Desde entonces, existen ya varias publicaciones que debaten el uso de IFN y su papel terapéutico potencial en el tratamiento de la patología. Los interferones de tipo I son importantes en la gestión inmunitaria de una infección viral, especialmente en las fases iniciales de la infección. Sin embargo, en un paciente que ya ha desarrollado un cuadro inflamatorio importante, podría por el contrario alimentar la respuesta inflamatoria y provocar más daño, incrementando la mortalidad. Modular la respuesta de interferón (estimulándola únicamente en estadios iniciales) podría ser una vía terapéutica de interés como tratamiento antiviral.

Hadjadj J., Yatim N., Corneau A., et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020.

Lee J.S., et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020. 5:eabd1554

Blanco-Melo D., et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020. 181(5): 1036-1045.

Ziegler C.G.K., Allon S.J., Niquist, S.K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020. 181:1016-1035.

Wang et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host & Microbe*. 2020

La inmunidad celular podría ser la clave de la memoria inmunológica frente al SARS-CoV-2

Estudios de secuencias conservadas entre virus de la familia *Coronaviridae* capaces de infectar a humanos se están llevando a cabo en la actualidad con el fin de entender cómo se producen la inmunidad humoral y celular frente al SARS-CoV-2 y dilucidar si éstas se mantienen en el tiempo, es decir, poseen memoria. Una inmunidad adaptativa celular a otros virus de la misma familia podría reducir la susceptibilidad o severidad de la enfermedad y abrir nuevas perspectivas terapéuticas en un contexto donde la respuesta humoral frente al virus, mediada por anticuerpos, parece tener fecha de caducidad. Este tipo de estudios son de vital importancia para diferenciar entre inmunidad transitoria o duradera, y genera debate entorno a la protección profiláctica que ofrecerían las vacunas. En un estudio publicado este pasado mes de julio se ha visto que pacientes convalecientes de COVID-19 y pacientes que han pasado por infección por SARS poseen respuestas mediadas por células T contra determinantes víricos compartidos, lo que sugiere que una persona infectada por SARS-CoV podría producir linfocitos T de memoria capaces de reaccionar de forma cruzada frente al SARS-CoV-2. Esto abre la incógnita también de si la infección con otros virus relacionados podría conferir cierta protección frente a la evolución de la COVID-19. Por otro lado, nuevas investigaciones analizan también los niveles y estado de activación de las distintas subpoblaciones linfocitarias, especialmente linfocitos TCD4+ y TCD8+, con el fin de intentar correlacionarlas con las características clínicas, la severidad de la enfermedad y cambios temporales en la respuesta inmunitaria y patogénesis.

Seow J., et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. *MedRxiv* [Preprint]. 11 de Julio 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429>

Gallais F., et al. Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Induces Cellular Immune Response without Seroconversion. *MedRxiv* [Preprint]. 22 de Junio 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.20132449>

Le Bert N., et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. [Accelerated Article Preview, 15 de Julio 2020]; doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>

Mathew D., et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020; [15 de Julio 2020] doi: [10.1126/science.abc8511](https://doi.org/10.1126/science.abc8511)



Acceda y regístrese de forma gratuita en el Espacio Profesional de nuestra página web (www.aemi.es/espacio-profesional). Allí encontrará información que puede ser de su interés, como documentación sobre la microimmunoterapia y sus aplicaciones, todos los números de la revista de AEMI, las Newsletters mensuales, las grabaciones de los webinars realizados, etc.



Asesoramiento clínico
(Tel. 93 100 36 37)



HelpMi es una herramienta que AEMI pone a disposición de los profesionales de la salud que se están formando en microimmunoterapia con el fin de que puedan resolver sus dudas mientras utilizan la microimmunoterapia y aprenden cómo interpretar las herramientas biológicas.

El objetivo de la misma no es la consulta médica online.

Puede ponerse en contacto con nuestros médicos asesores a través de la plataforma de consulta HelpMi. Sólo tiene que llamarnos durante el horario de consulta al número indicado a continuación.

Los próximos días de consulta HelpMi 2020 son

- **Jueves 1, 8, 15, 22 y 29 de octubre**

Horario de consulta: **17h a 19h**

Médicos asesores:

Dra. Josepa Rigau y Dr. Manuel Amatriain

Tel. 93 100 36 37

En el caso de que se precise información para poder responder adecuadamente a la consulta (análisis u otros datos) rogamos los envíen con una antelación mínima de 24h a consultas@aemi.es.

RECUERDE: sólo se atenderán las consultas en las cuáles se hayan eliminado de los archivos adjuntos los datos personales del paciente.



Formaciones y congresos 2020

AEMI realiza regularmente cursos para formar a los profesionales sanitarios en microimmunoterapia

¡Siga formándose en microimmunoterapia!

Puede consultar toda la información actualizada e inscribirse a las formaciones previstas a través de nuestra web www.aemi.es



Información de los congresos en los que AEMI participa

03, 04 y 05
de diciembre

Madrid

DERMUS*
XIII Congreso de la Asociación de Clínicas Privadas de Dermatología

*ABSTRACT CONGRESO DERMUS

Dra. Zemba. “La microimmunoterapia: una herramienta terapéutica para el tratamiento de condilomas acuminados anogenitales”

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. El 80% de las mujeres sexualmente activas han estado expuestas a la infección por VPH en algún momento de su vida. La infección por VPH es causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello de útero y está relacionada con una elevada proporción de cánceres de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe. Aunque España se sitúa en la franja de prevalencia media/baja a nivel europeo en cuanto a las infecciones por VPH, actualmente son un motivo de consulta frecuente tanto en la práctica dermatológica pública como privada. Uno de los problemas asociados al tratamiento es que la carga de un fenotipo específico en una persona se asocia con el riesgo de detección de ese mismo fenotipo en la pareja. En este sentido, la utilización de microimmunoterapia en las infecciones por VPH permite tratar tanto al paciente como a la pareja, y complementa cualquiera de los tratamientos tópicos habituales. La microimmunoterapia, o inmunoterapia a bajas dosis (low doses), es una terapia de inmunomodulación que utiliza mediadores tales como las citoquinas y los ácidos nucleicos y que se dirige a regular la respuesta inmunitaria.

Calendario formativo 2020-2021 (1er semestre)

	Día	Tipo	Nivel	Lugar	Tema	Ponente(s)
OCTUBRE	7 20:00h-21:30h	Formación online	Básico	Web	¿Cómo modular el sistema inmunitario con microimmunoterapia?	Dr. Manuel Amatriain
	22 20:00h-21:00h	Formación online	Intermedio	Web	Diagnóstico diferencial de la infección por el Epstein-Barr Virus	Lda. Marisa García
	28 20:00h-21:30h	Masterclass online ★	Avanzado	Web	Parte 1 Virología: marco teórico y especial COVID-19	Dr. Pascal Mensah y Dra. Josepa Rigau

	Día	Tipo	Nivel	Lugar	Tema	Ponente
NOVIEMBRE	5 20:00h-21:30h	Masterclass online ★	Avanzado	Web	Parte 2 Herramientas de diagnóstico en virología	Lda. Marisa García
	11 20:00h-21:30h	Masterclass online ★	Avanzado	Web	Parte 3 Práctica clínica en virología y tratamiento con microimmunoterapia	Dra. Cristina Zemba
	28 09:30h-14:00h	Formación presencial	Avanzado	Madrid	Interpretación de tipajes linfocitarios	Dra. Josepa Rigau

	Día	Tipo	Nivel	Lugar	Tema	Ponente
DICIEMBRE	4-5	Congreso	-	Madrid	Congreso DERMUS La microimmunoterapia: una herramienta terapéutica para el tratamiento de condilomas acuminados anogenitales	Dra. Cristina Zemba
	9 20:00h-21:30h	Formación online	Básico	Web	Condilomas anogenitales y verrugas cutáneas: Diagnóstico y tratamiento con microimmunoterapia	Dra. Cristina Zemba

Formación presencial: **30€** • Formación online: **Gratuita** • Masterclass online (3 partes): **35€**
Socios AEMI: Acceso gratuito a todas las formaciones

Más información en www.aemi.es

¿Todavía no es **SOCIO** de AEMI?

En la actualidad, multitud de profesionales sanitarios y pacientes utilizan a diario la microinmunoterapia, tanto en España como a nivel internacional, pues han visto sus beneficios cuando se integra el enfoque inmunitario en un plan de tratamiento.

AEMI es una de las 3 asociaciones de profesionales sanitarios a nivel europeo dedicada a concienciar sobre la importancia de tener en cuenta el sistema inmunitario en las estrategias de prevención y en el manejo terapéutico de distintas enfermedades, así como a promover el desarrollo de la microinmunoterapia como herramienta terapéutica. Con este fin, AEMI dedica sus esfuerzos a compartir informaciones de interés, experiencias profesionales y promover la formación en microinmunoterapia entre profesionales de la salud.

Formación



- ▶ **Cursos** básicos, intermedios y avanzados en microinmunoterapia.
- ▶ **Repaso** a los fundamentos en inmunología.
- ▶ **Aprender a evaluar** el estado del sistema inmunitario a nivel clínico.

Intercambio de conocimientos



- ▶ **Documentos y folletos** sobre microinmunoterapia.
- ▶ **Formaciones** presenciales, webinars online y masterclass.

Networking



- ▶ **Intercambio de experiencias** clínicas regulando el sistema inmune con pacientes reales.
- ▶ **Colaboración** con otras asociaciones en diferentes países.

Ser socio de AEMI le confiere múltiples ventajas:

Formación

- ▶ Acceso gratuito a las formaciones de pago.
- ▶ Acceso a la plataforma de formación online.
- ▶ Descuentos en materiales de formación en inmunología, microinmunoterapia y herramientas de diagnóstico.
- ▶ Obsequio de bienvenida: libro de inmunología, referencia básica para reforzar los contenidos impartidos en las formaciones.

Intercambio de conocimientos

- ▶ Inscripción gratuita a algunos de los congresos en los que AEMI participa.
- ▶ Fomentar la investigación en el campo de la microinmunoterapia.

Networking

- ▶ Acceso gratuito o descuentos a otras actividades lúdicas y formativas que se realizan anualmente.
- ▶ Compartir experiencias con otros profesionales sobre inmunomodulación.
- ▶ Formar parte de las redes de profesionales sanitarios españoles que utilizan la microinmunoterapia en su práctica diaria.

AEMI

Asociación Española de
Microinmunoterapia

Asociación Española de Microinmunoterapia

Av. Portal de l'Àngel, 36

08002 Barcelona

Tel: 93 100 41 14

Email: info@aemi.es

www.aemi.es



[@AEMI_es](https://twitter.com/AEMI_es)



[@microinmunoterapia](https://www.facebook.com/microinmunoterapia)