

Prevención, fase aguda y fase post-COVID: inmunomodulación con microimmunoterapia

Dr. Ursula Bubendorfer, Schwoich (Austria)



Nunca antes un virus había mantenido a la población tan en vilo como hasta ahora, y nunca antes el sistema inmunitario había estado tan en el punto de mira. Al igual que ocurre con otras infecciones, el curso de la infección por SARS-CoV-2 depende en gran medida del equilibrio inmunitario.

Un sistema inmunitario que funciona correctamente debe ser capaz de combatir eficazmente al patógeno y, al mismo tiempo, limitar al máximo una reacción excesiva o posibles daños al organismo. En pacientes con cuadros graves de la COVID-19, este equilibrio se ve alterado. Muchos de los pacientes que han pasado la COVID muestran alteraciones en la respuesta protectora celular y humoral —importantes en la inmunidad antiviral y eliminación eficaz del virus—, y por otro, se observan niveles elevados de algunas citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta liberación mal dirigida e incontrolada de mediadores proinflamatorios, causa la conocida como tormenta de citoquinas, que suele manifestarse clínicamente en forma de inflamación sistémica, daños y disfunciones en el organismo y fallo multiorgánico¹.

La base de la estrategia para la prevención y el tratamiento de la COVID-19 debería ser, por tanto, la regulación del sistema inmunitario.

Microimmunoterapia en infecciones

Caso clínico

Diagnóstico

Tratamiento

Conclusiones

Bibliografía

La microimmunoterapia en la regulación inmune frente a las infecciones ○ ○ ○

La inmunoterapia en bajas dosis ofrece numerosas posibilidades para regular el sistema inmunitario ante distintos cuadros clínicos y, en particular, en la práctica clínica ha demostrado ser especialmente eficaz reforzar las defensas frente a las infecciones. Por sus capacidades inmunomoduladoras², la microimmunoterapia también puede ser útil para tratar las infecciones por el SARS-CoV-2 y sus secuelas, pudiendo utilizarse en prevención, pero también en la fase aguda y post-COVID.

La microimmunoterapia en la prevención

Como medida preventiva, la **fórmula EID** puede aportar un refuerzo inmunitario y optimizar así la lucha frente a los agentes infecciosos. Esta fórmula va encaminada a la activación y el reclutamiento de varias células de la respuesta inmunitaria innata (incluidos los macrófagos y las células NK) y adquirida (incluidos los linfocitos Th1 y los linfocitos T CD8+)². La **fórmula MISEN** también puede utilizarse en un contexto preventivo, especialmente en personas mayores, así como en personas sometidas a situaciones de estrés. Esta fórmula está destinada a la regulación del eje neuro-inmuno-endocrino en el estrés, la ansiedad y a prevenir el agotamiento inmunitario, por lo que es particularmente interesante en el apoyo inmunitario en adultos mayores³.

La microimmunoterapia en la prevención

En la primera fase de la infección aguda por el SARS-CoV-2, la respuesta inmunitaria antiviral también podría reforzarse con la **fórmula EID**. Sin embargo, en caso de haber signos clínicos de una tormenta de citoquinas o si los resultados de las analíticas realizadas apuntan a una inflamación descontrolada, la **fórmula ARTH** sería recomendable. El objetivo es reducir la actividad de los mediadores proinflamatorios, como la IL-1 o el TNF- α . El efecto antiinflamatorio de la microimmunoterapia se ha confirmado^{4,5,6} en estudios *in vitro* e *in vivo*.

La microimmunoterapia en el post-COVID

Según la Organización Mundial de la Salud, el 10% de las personas infectadas pueden sufrir fatiga, enfermedades orgánicas, así como graves trastornos neurológicos e inmunológicos doce semanas después de la infección, lo que se denomina síndrome post COVID 19⁷. Este síndrome afecta a todos los grupos de edad, independientemente de la gravedad de la infección o del estado de salud previo. La microimmunoterapia también ofrece numerosas posibilidades de tratamiento en estos casos, entre otros, para los trastornos mitocondriales, la fatiga, la depresión, los trastornos de la memoria y las frecuentes coinfecciones. Es importante señalar que los estudios actuales apuntan a una relación entre el síndrome post COVID 19 y las reactivaciones del virus del Epstein-Barr (VEB)⁸, lo que también se suele observar en las consultas, como muestra el siguiente ejemplo clínico.

Caso clínico



Paciente de 14 años



Adolescente



Hace 10 años que fue tratada con antibióticos. En abril de 2019 tuvo una infección por *Campylobacter* acompañada de fiebre y diarrea. En septiembre de 2019, también padeció una infección aguda por el virus de la varicela zóster (VVZ).



La adolescente desarrolla un síndrome post COVID 19 con fatiga crónica. Además, lleva un mes sufriendo trastornos de la vista y dos meses con sensación de falta de aire y opresión. Además, ha tenido crisis de migraña hemilateral.

Caso clínico y anamnesis

La paciente de 14 años acude a mi consulta acompañada de su madre por primera vez en febrero de 2021. Entre sus antecedentes, refieren una neumonía hace 10 años que fue tratada con antibióticos. En abril de 2019 tuvo una infección por *Campylobacter* acompañada de fiebre y diarrea, si bien no necesitó antibióticos. En septiembre de 2019, también padeció una infección aguda por el virus de la varicela zóster (VVZ).

Cabe destacar, asimismo:

- ▶ Nacimiento por cesárea, primer gemelo (monocigótico), 2-3 tratamientos antibióticos.
- ▶ Crisis de migraña.
- ▶ Ortodoncia en arcada superior e inferior.

En noviembre de 2020, tanto ella como el resto de la familia (hermana gemela, madre y padre) contraen la COVID-19, con síntomas en gran medida leves. Sin embargo, se detectan autoanticuerpos contra la tiroides, tanto en la madre como en las dos hermanas gemelas. En la madre y la hermana, los niveles disminuyen con el tiempo, pero no así en la paciente. En un estudio realizado en 2017 no se detectan autoanticuerpos contra la tiroides.

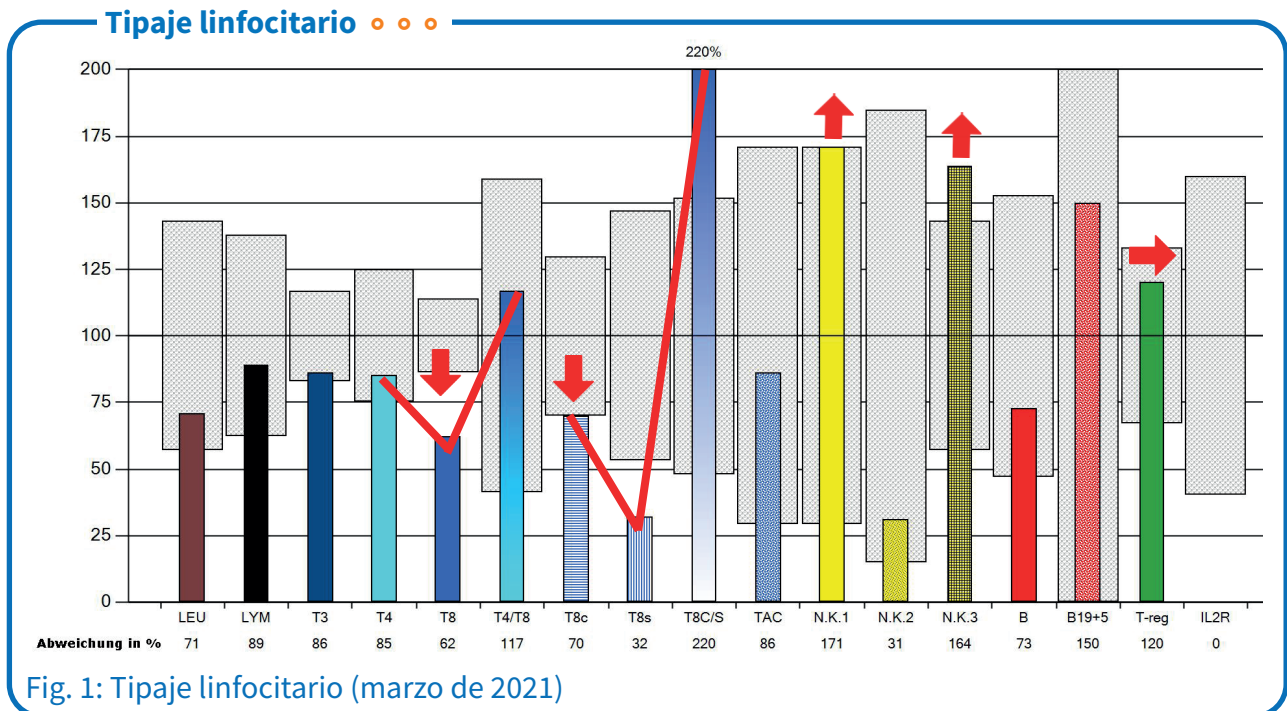
Tras pasar la infección inicial, la adolescente desarrolla un síndrome post COVID-19 con fatiga crónica. Desde diciembre de 2020 presenta un llamativo aumento de autoanticuerpos y valores bajos de TSH. Además, lleva un mes sufriendo trastornos de la vista y dos meses con sensación de falta de aire y opresión. Además, ha tenido crisis de migraña hemilateral. En febrero de 2021, se realiza una prueba rápida de anticuerpos (EIA) para el virus del Epstein-Barr (VEB), que arroja valores positivos de IgG anti EA del VEB e IgM anti-VCA del VEB.

Método diagnóstico

Tipaje linfocitario

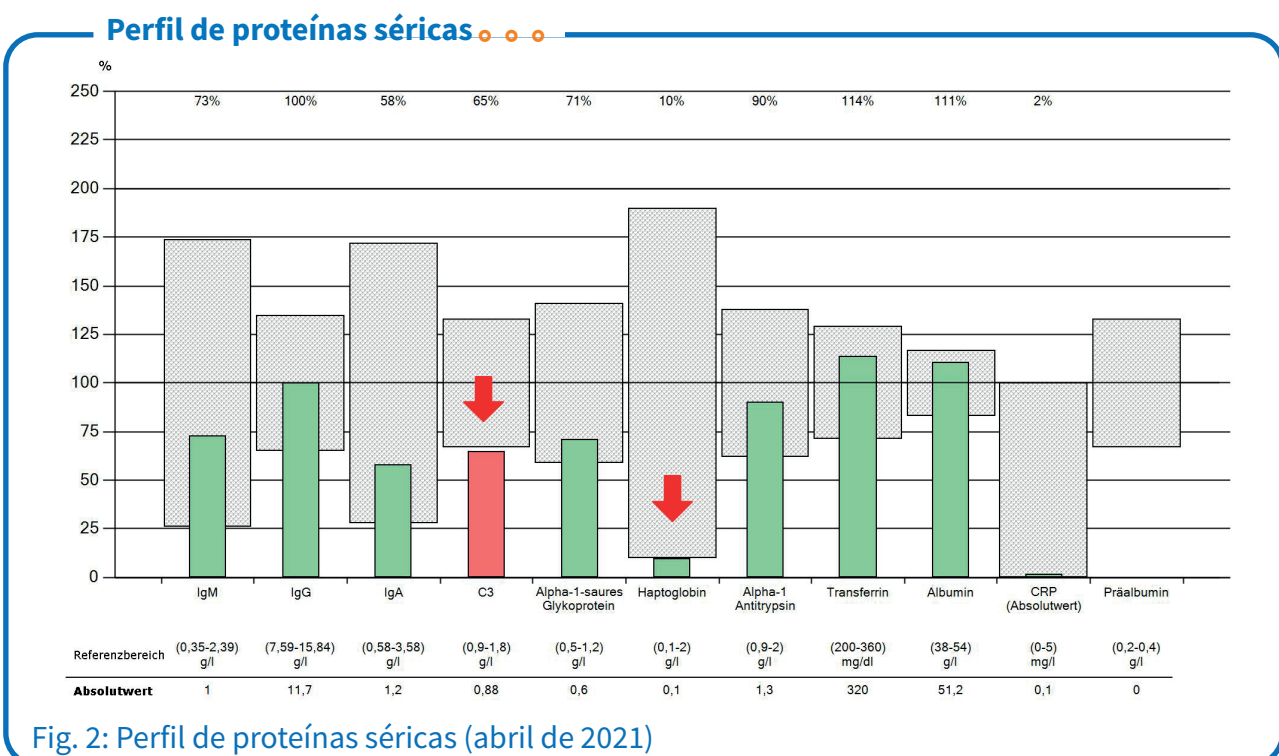
El tipaje linfocitario realizado en abril de 2021 (*fig. 1*) muestra una falta de adaptación selectiva con hiporreactividad (células T8 bajas). La forma típica en “catedral” tanto en indica una buena capacidad antiviral, y por tanto condiciones de tratamiento más favorables. Las células T8 citotóxicas (T8c), que desempeñan un papel importante en la defensa contra los virus, se encuentran en el

límite inferior, con un aumento compensatorio de las células NK. Las células T reguladoras (Tregs) están en el rango normal, lo que debe considerarse favorable en caso de procesos autoinmunes. En general, el tipaje linfocitario sigue mostrando una buena capacidad de regulación.



Perfil de proteínas séricas

Se realiza también un perfil de proteínas séricas en abril de 2021 (fig. 2). Los niveles del C3 y de la haptoglobina son bajos, lo que indica un proceso autoinmune y una sobrecarga hepática, respectivamente.



Serología de los herpesvirus

La serología (IFT) frente a herpesvirus (*fig. 3*) muestra anticuerpos elevados contra el VEB (IgG anti-VCA e IgG anti-EBNA). Los anticuerpos VZV también están elevados. En general, la serología indica la reactivación de ambos virus.

Serología de los herpesvirus

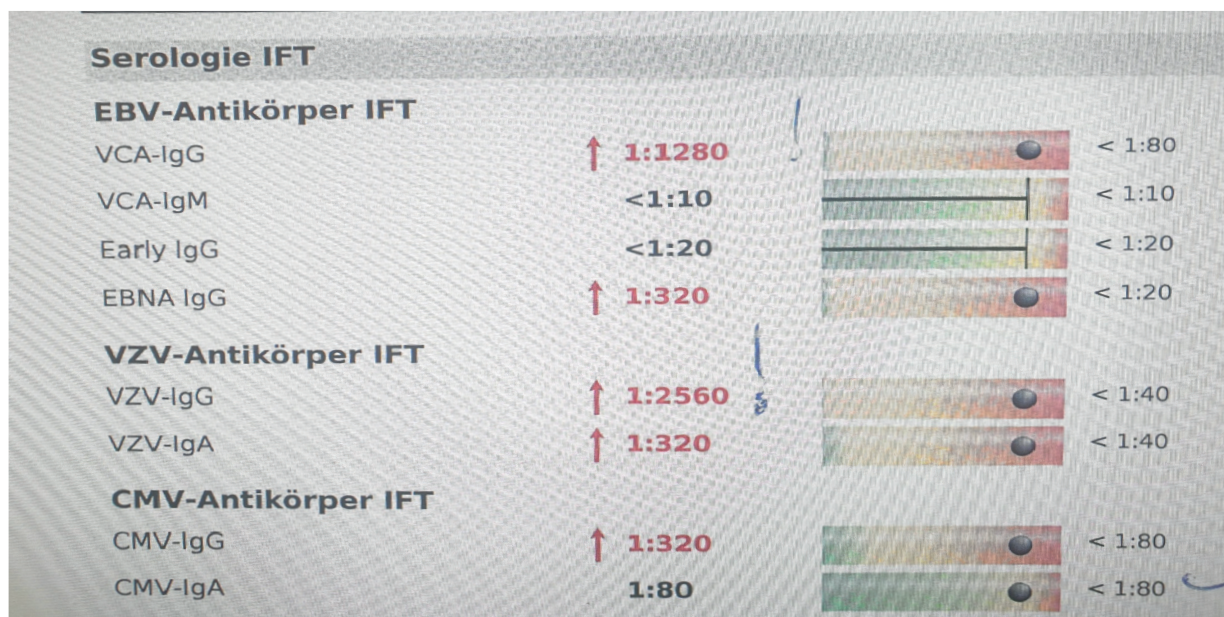


Fig. 3: Serología VEB (IFT) (abril de 2021)

Otras pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio adicionales realizadas en mayo de 2021 muestran los siguientes resultados:

- ▶ Deficiencia de vitamina D.
- ▶ Intolerancia a la histamina (DAO).
- ▶ Tendencia autoinmune (ANA 1:320, ref. \leq 1:80).
- ▶ Hashimoto (autoanticuerpos anti-Tg 675 UI/ml - ref. <100 UI/ml, autoanticuerpos anti-TPO 202 UI/ml - ref. <50 UI/ml).
- ▶ Intolerancia a la proteína de la leche de vaca, al gluten, a la avellana y al huevo de gallina.
- ▶ SARS-CoV-2: anticuerpos neutralizantes positivos.

Enfoque terapéutico

En abril de 2021 se instaura el siguiente tratamiento:

- ▶ **Fórmula MIREG** de microimmunoterapia (contenido de 1 cápsula/día durante 2 meses) como tratamiento de base para procesos crónicos y apoyo a la función mitocondrial.
- ▶ Omni-Biotic Power, Synerga.
- ▶ Suplementación de vitamina D.

Además, se le aconseja evitar temporalmente los alimentos a los que muestra intolerancia.

A partir de mayo de 2021, se continúa con la administración de la **fórmula MIREG** (contenido de 1 cápsula/día). Además, se prescriben los siguientes tratamientos:

- ▶ **Fórmula EBV** de microimmunoterapia (contenido de 1 cápsula/día, 3 meses) para el apoyo inmunitario frente a la exposición al virus del Epstein-Barr.
- ▶ Omni-Biotic 6, Omni Pro-Vi 5.

Nota: aunque la paciente también presenta una reactivación del VVZ, decidí tratar por el momento solo el VEB reactivado, ya que este está mucho más asociado al cuadro clínico de la paciente (incluida la fatiga) y no quería "sobrecargar" a la adolescente con demasiados medicamentos.

Evolución

Después de tan solo un mes, la fatiga disminuye y la paciente se siente con más energía. Al cabo de otros dos meses, recupera su rendimiento normal y ya no se siente cansada. Ha dejado de tener crisis de migraña. En agosto de 2021, su madre se pone en contacto conmigo, muy preocupada porque su hija está realizando un curso en un club de esquí y tiene ojeras, además de estar expuesta a un fuerte estrés físico (entrena a 3000 metros de altitud, se levanta a las 5 de la mañana y sigue un entrenamiento exigente). Además, no puede comer como desea (en casa no toma gluten). Como consecuencia, se cambia a otro club de esquí.

En septiembre de 2021 la paciente viene de nuevo a mi consulta. Muestra un buen estado general y nutricional.

Exámenes posteriores

Tipaje linfocitario

Se vuelve a realizar un tipaje linfocitario (*fig. 4*). Este sigue mostrando una falta de adaptación selectiva con hiporreactividad (células T8 bajas). Sin embargo, las células T8 citotóxicas han aumentado en comparación con abril de 2021 y se encuentran dentro del intervalo de la normalidad. Además, los niveles de células NK se han normalizado y las células T reguladoras se mantienen dentro del intervalo de la normalidad. Las evolución y condiciones terapéuticas siguen siendo favorables ("forma de catedral" en el área intracelular) y la capacidad reguladora del sistema inmunitario se ha podido conservar.

Tipaje linfocitario ○ ○ ○

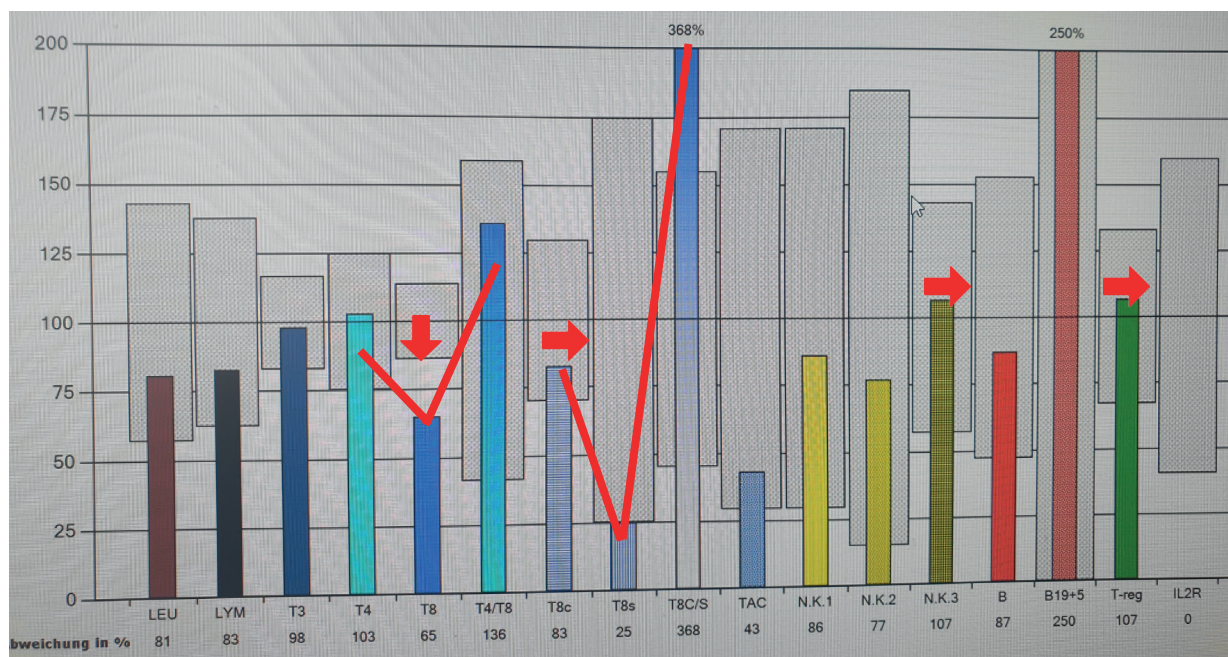


Fig. 4: Tipaje linfocitario (septiembre de 2021)

Otras pruebas de laboratorio

Los valores de la función tiroidea están dentro del intervalo de la normalidad. Los niveles de autoanticuerpos contra la tiroides han mejorado significativamente (autoanticuerpos anti-Tg 107 UI/ml - ref. <100 UI/ml, autoanticuerpos anti-TPO UI/ml 49 UI/ml - ref. <50 UI/ml). Persiste la tendencia autoinmune (ANA 1:320). También se ha desarrollado eosinofilia. Se sabe que las alergias pueden evolucionar a procesos autoinmunes y que este mecanismo puede revertirse. En la práctica cotidiana, el diagnóstico de una eosinofilia pasajera de aparición repentina se interpreta, pues, como una señal de retorno de la autoinmunidad y de avance hacia un estado de salud. Sin embargo, en este caso concreto, este hallazgo también podría estar relacionado con la dieta poco adecuada y el aumento del estrés en el entrenamiento físico, así como con una posible carga del sistema inmunitario asociada al intestino. Sigue observándose una deficiencia de vitamina D y el nivel de selenio también es bajo.

La prueba rápida de anticuerpos (EIA) para el virus del Epstein-Barr sigue siendo positiva a anticuerpos IgG anti-EA. Por razones de costes, no se realizan diagnósticos serológicos mediante inmunofluorescencia.

Tratamiento posterior

La administración de las **fórmulas MIREG** y **EBV** de microinmunoterapia se mantiene sin modificar y se continua con la suplementación de vitamina D. Además, le recomiendo el consumo de nueces de Brasil como refuerzo de selenio. En el curso evolutivo, el tratamiento dependerá del estado clínico de la paciente y de los resultados de los análisis de laboratorio.

Conclusiones

El sistema inmunitario, como “guardián de la salud”, siempre debe incluirse en la estrategia de diagnóstico y tratamiento, y también en el caso de las infecciones por el SARS-CoV-2 y sus secuelas. La microinmunoterapia, como parte de un plan de tratamiento integrador, ofrece numerosas posibilidades para reforzar el sistema inmunitario de forma específica y suave en las fases de prevención, fase aguda y fase post-COVID.

El caso presentado muestra cómo la combinación sinérgica de la microinmunoterapia y la micro-nutrición, así como el apoyo con probióticos, pueden ayudar al sistema inmunitario a recuperar su estado óptimo natural.

Bibliografía

1. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441.
2. Jacques C, Chatelais M, Fekir K, Fauconnier L, Mellier M, Togbe D, Floris I. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LEID Exhibits an Immunostimulant Effect by Boosting Both Innate and Adaptive Immune Responses. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 22;23(1):110. doi: 10.3390/ijms23010110.
3. Bubendorfer U. Immunregulierende und antivirale Präventionsmaßnahmen: Synergien zwischen Mikroimmuntherapie und anderen Ansätzen. 2020. Newsletter MeGeMIT.
4. 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 Endotoxin Res.* 2018;7(11):397-405.
5. 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.
6. Floris I, Rose T, Rojas JAC, Appel K, Roesch C, Lejeune B. Pro-Inflammatory Cytokines at Ultra-Low Dose Exert Anti-Inflammatory Effect In Vitro: A Possible Mode of Action Involving Sub-Micron Particles? *Dose Response.* 2020;18:41559325820961723.
7. Rajan S et al. In the wake of the pandemic: preparing for Long COVID. World Health Organization. 2021.
8. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long Covid Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens.* 2021;10:6763.