

## COVID-19: Fisiopatología e inmunopatología

María Salette Rincón, Daniel E. Carvallo Ruiz, Elizabeth N. Martínez Núñez, Mariana C. Cristancho Orlandino.

Recibido: 03/02/2021

Aceptado: 06/02/2021

### Resumen

La fisiopatología y la inmunopatología del COVID-19 están íntimamente relacionadas entre sí y son dependientes la una de la otra. La complejidad de ambos procesos puede desencadenar daños multiorgánicos, producto de la toxicidad viral directa (la cual es dependiente de la expresión del receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 o ACE2), del daño de las células endoteliales y tromboinflamación (induciendo endotelitis en múltiples lechos vasculares), y de la desregulación de la respuesta inmune y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que se traduce en efectos citopáticos virales con daños en órganos diana. La enfermedad se caracteriza por presentar reacciones hiperinflamatorias que pueden desencadenar una liberación exacerbada de citoquinas proinflamatorias, proceso denominado "tormenta de citoquinas". La desregulación de la respuesta inmune produce linfopenia (de los linfocitos T CD4+, CD8+, y B) así como un aumento de la relación neutrófilos-linfocitos. También se evidencia un claro incremento de marcadores inflamatorios, como los reactantes de fase aguda.

**Palabras clave:** infección por Coronavirus; linfocitos T; linfocitos B; linfopenia; citoquinas; inflamación.

### Physiopathology and immunopathology of COVID-19: Narrative review

María Salette Rincón, Daniel E. Carvallo Ruiz, Elizabeth N. Martínez Núñez, Mariana C. Cristancho Orlandino.

### Abstract

The physiopathology and immunopathology of COVID-19 are both related and dependent on each other; The complexity of both processes has the potential to unfold multi-organ failure, product of the endothelium inflammation in multiple vascular beds, also viral toxicity (which depends, as well, on the expression of the angiotensin-converting enzyme 2 or ACE2), the damage on endothelial cells and thrombo-inflammation (inducing a dysregulation of the immune response and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), with cytopathic viral effects and damage on target organs.

This disease also presents hyperinflammatory reactions that can lead to the exacerbated release of proinflammatory cytokines, a process known as "cytokine storm". The dysregulation of the immune response also generates lymphopenia, and a higher ratio of the neutrophils-lymphocytes ratio. There is a clear increase of the inflammatory markers, including the acute phase reactants. The understanding of the physiopathology and immunopathology is crucial in order to comprehend the bases of COVID-19, its treatment and prevention.

**Key words:** Coronavirus infections; SARS virus; T-lymphocytes; B-lymphocytes; lymphopenia; cytokines; inflammation.

- 
- Servicio de Medicina Interna, Hospital José María Vargas, Caracas, Venezuela
  - Daniel Carvallo <danielcarvallo96@hotmail.com>

**Introducción**

La búsqueda de una explicación respecto a los mecanismos fisiopatológicos e inmunopatológicos del virus SARS-CoV-2 ha tenido resultados satisfactorios, pero no del todo dilucidados. La comprensión de ellos es imprescindible, no solo para el manejo terapéutico y farmacológico del COVID-19, sino también para su respectiva prevención y la obtención de una vacuna que logre generar inmunidad al virus. La fisiopatología e inmunopatología de este virus son altamente complejas, pudiendo llegar a desencadenar daño multiorgánico, producto de la toxicidad viral directa, del daño de las células endoteliales y tromboinflamación, así como de la desregulación de la respuesta inmune y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que se traduce en efectos citopáticos virales con daños en órganos diana. También dependerán estos efectos de la edad del paciente, de su inmunidad innata y adaptativa, de sus respuestas celulares y humorales, efectos de la expresión de receptores de membranas y de la carga viral presente en el organismo.<sup>1-3</sup>

Morfológicamente, los coronavirus (CoV), incluyendo el SARS-CoV-2, constituyen genomas virales encapsulados, no segmentados, de ARN monocatenario, de 26 a 32 kilobases. Éste tiene un diámetro de 60 a 140 nm. Su nucleocápside está compuesta de ARN genómico y de una bicapa lipídica derivada de la membrana celular del huésped. Esta última se encuentra constituida tanto por proteínas no estructurales, como estructurales, las cuales son las espigas glicoproteicas (S), que sobresalen de la nucleocápside, dándoles la apariencia de una corona (de allí viene su nombre), y logran alcanzar tamaños de entre 9 y 12 nm; la proteína de envoltura (E); la membrana (M), que es una glicoproteína transmembrana tipo III; y la nucleoproteína (N).<sup>4-6</sup>

El SARS-CoV-2 infecta al huésped utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Ésta es una monocarboxipeptidasa glicoproteica integral de membrana que se encarga de convertir la angiotensina-II (Ang-II) en Ang-II-7, un potente vasodilatador que media efectos antiinflamatorios, antifibróticos y antiproliferati-

vos por medio del receptor Mas. Este receptor se encuentra expresado en la superficie externa del epitelio celular de los pulmones, arterias, corazón, riñones, intestinos, células de Leydig y en el tejido nervioso.<sup>7-9</sup>

Hay estudios que han permitido demostrar que el ACE2 no es el único receptor específico para SARS-CoV-2, sino también algunas peptidasas, como DPP4 y ANPEP, y proteínas de unión a patógenos, como CD209, CLEC4G, CLEC4M y CEACAM1, que se encuentran expresados en diferentes tipos de células y permiten la unión de los coronavirus a las células epiteliales. Además, ya que no todas las células inmunitarias expresan dicho receptor, el virus puede ingresar a las mismas mediante el receptor CD147 (o, también, CD147 Ig0-Ig1-Ig2), el cual participa en los procesos de proliferación celular, apoptosis y de diferenciación, particularmente bajo condiciones de hipoxia. Otro receptor de superficie que utiliza el virus es el CD32a, el cual se asocia a inmunoglobulina IgG para inducir mayor activación macrofágica y exacerbar la tormenta de citoquinas proinflamatorias. Asimismo, el SARS-CoV-2 puede ingresar a las células por mecanismos de amplificación dependientes de anticuerpos, en donde los receptores Fc de anticuerpos no neutralizantes específicos del virus median la entrada del SARS-CoV-2 a las células mencionadas por fagocitosis o eferocitosis, demostrándose así la participación de los linfocitos B en este proceso.<sup>3,5,10-12</sup>

**Toxicidad viral directa y desregulación del SRAA**

La principal puerta de entrada del SARS-CoV-2 es el tracto respiratorio superior, aunque, durante el transcurso de la enfermedad puede ocurrir replicación viral en el tracto respiratorio inferior, manifestándose como neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en casos severos. El tropismo del virus por el tracto respiratorio se debe a su alta expresión de receptores de ACE2 en las células epiteliales de la vía aérea, incluyendo los neumocitos tipo II alveolares y células epiteliales nasales y bronquiales. Una vez que el virus reconoce dicho receptor, se une al mismo por medio de las proteínas S; sin embargo, para que pueda ingresar

a la célula y se pueda promover la captación viral, es necesario que ocurra el cebado de espigas mediante la proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie del huésped (TMPRSS2), así como por las catepsinas B y L. La TMPRSS2 se encarga de clivar la proteína S del virus, obteniendo dos subunidades de ésta: S1 y S2. La subunidad S1 se adhiere al receptor ACE2, mientras que la S2 permite la fusión de las membranas viral y celular, induciendo el ingreso del virus al citoplasma de la célula mediante endocitosis, donde ocurre una activación viral de los receptores citoplasmáticos tipo NOD, especialmente el inflamosoma NLRP3 (receptor tipo NOD con dominio de pirina 3), el cual, una vez que se activa, induce la liberación de citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, en paralelo, los receptores tipo toll (TLR), que son receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados al patógeno, también reconocen el ARN viral del SARS-CoV-2, específicamente los receptores TLR-3, 4, 7, 8 y 9. El TLR-3, al reconocerlo, activa las cascadas de señalización de los factores de señalización de interferón (IRF) y del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB), produciendo interferón (IFN) tipo I y citoquinas proinflamatorias, que potenciarán la liberación de proteínas antivirales. El CoV, mediante sus proteínas accesorias, es capaz de producir la inactivación del TLR-3 y evadir la respuesta inmune. Por otra parte, el TLR-4 reconoce la proteína S y, por medio de la vía de señalización de MyD88, induce la liberación de citoquinas proinflamatorias, las cuales, junto a las quimiocinas, reclutan linfocitos y leucocitos al sitio de la infección.<sup>2,3,4,6,8,11,13</sup>

Esto hace que la expresión del ACE2 en la superficie celular disminuya y también que se eleven los niveles de Ang-II, producto del incremento del número de receptores de Ang-I (ATR1), induciendo un aumento de la permeabilidad vascular y, por ende, del daño tisular, sobre todo a nivel pulmonar. Así, se produce un desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona que genera efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y de retención de sodio, con alteración de la función microcirculatoria sistémica. Es por esta razón que estos pacientes deben tener un control metabólico propi-

cio que ayude a disminuir el riesgo de infección, incluyendo un control glicémico, lipídico y de la presión arterial.<sup>3,14</sup>

### **Desregulación de la respuesta inmune**

La replicación viral, junto a la respuesta inmune e inflamatoria dirigida hacia el virus, determinan la severidad de la enfermedad por COVID-19. Esta respuesta exacerbada e hiperactiva involucra una tormenta de citoquinas proinflamatorias (lo cual induce en el organismo una defensa antiviral defectuosa), inmunosupresión de células inmunofectoras, seguido del síndrome de respuesta inflamatoria severa (SRIS), sepsis, falla multiorgánica e, incluso, la muerte. No obstante, si bien los estudios al respecto han sido exhaustivos, por ahora, no hay una explicación completamente clara acerca de la inmunopatología del SARS-CoV-2.<sup>8,11,15</sup>

Una vez que el SARS-CoV-2 se une a las células del huésped e ingresa a las mismas, los péptidos virales son presentados por las células presentadoras de antígeno (particularmente los macrófagos), mediante las proteínas del complejo de histocompatibilidad (MHC) tipo I, a los linfocitos T CD8+ citotóxicos, los cuales se activan, comienzan a dividirse, ocurre su expansión clonal y se desarrollan linfocitos T efectores específicos para dicho virus. Estos linfocitos provocan la lisis de las células tisulares infectadas por el virus, mediante mecanismos, tales como aquellos relacionados con las perforinas y granzimas. Esas partículas virales también son reconocidas y presentadas a los linfocitos T CD4+ mediante moléculas del MHC tipo II, los cuales, una vez activados, se convierten en linfocitos T helper (Th) 1 patogénicos. Posteriormente, los linfocitos T empiezan a producir y a liberar citoquinas descontroladamente, amplificando, de esa forma, la respuesta inmune. Esta producción exacerbada de citoquinas, evidencia que el decremento de los niveles de linfocitos T CD8+ y NK, también puede deberse a la sobreexpresión del receptor inhibitor del miembro A del grupo 2 de las células NK (NKG2A). La linfopenia tiende a exacerbarse a medida que progresa la infección por COVID-19, y mientras mayor sea la exposición al virus, menor será su eliminación del organismo, precisamente por la linfopenia que lleva a una inmunidad de células T y B ineficiente,

seguida de la tormenta de citoquinas y, por último, el proceso inflamatorio destructivo de los tejidos afectados.<sup>1,2,5,22-24</sup>

En los pacientes con COVID-19 se han identificado linfocitos T específicos para SARS-CoV-2 de memoria central, memoria efectora y linfocitos T CD45RA+ de memoria efectora, a su vez. Sin embargo, esta información aun es incierta, al igual que el mecanismo de la inmunidad humoral del SARS-CoV-2. Se cree que, al igual que en otras infecciones virales, la progresión del COVID-19 se caracteriza por un incremento inicial, en su fase aguda, de los valores de IgM, seguido del de IgG, en los estadios más avanzados de la enfermedad. No obstante, en algunos pacientes ya los niveles de IgG específico han estado elevados antes o durante el tiempo en el que la IgM está empezando a aumentar. A pesar de que los niveles de IgG disminuyen aproximadamente 8 semanas después del inicio de la sintomatología, los pacientes recuperados siguen presentando altos títulos de IgG específicos para la proteína S del SARS-CoV-2, al igual que de IgA, la cual se correlaciona con un grado severo del COVID-19. De igual forma, no todos los pacientes recuperados tienen títulos anticuerpos neutralizantes detectables.<sup>5,20</sup>

Durante los estadios tempranos de la infección por COVID-19, hay un aumento de la relación neutrófilos-linfocitos en estos pacientes. Cuando la expresión del receptor ACE2 en la superficie de las células disminuye, se produce una infiltración neutrofílica, producto de la activación del eje de uno de los metabolitos de la bradicinina, denominado Des-Arg(9) bradicinina, y del receptor B1 de la bradicinina, así como de la liberación de citoquinas proinflamatorias. Esta infiltración de neutrófilos a nivel de los capilares pulmonares, con extravasación hacia el espacio alveolar e inflamación del resto del tracto respiratorio, unida a su degranulación y liberación de sus trampas extracelulares fibrosas (NET) en respuesta al estímulo antigénico, resulta en una tormenta de citoquinas y contribuye al desarrollo del SDRA, del SRIS y de procesos sépticos. Asimismo, los NET liberados por los neutrófilos se amalgaman y forman los AggNET, que no solo activan el sistema del complemento, sino que también inducen la

formación de trombos en los vasos sanguíneos, por activación plaquetaria, induciendo la liberación de más NET, creándose así un círculo vicioso. Todo esto afecta la función microcirculatoria, produciendo hipoxia tisular, que genera necrosis multimodal de las células endoteliales. En vista de que estos agregados pueden exacerbar el cuadro hiperinflamatorio y de la tormenta de citoquinas, son catalogados como marcadores del progreso de la infección.<sup>8,25</sup>

En los pacientes con COVID-19 también existe un incremento de la activación de los monocitos inflamatorios CD14+CD16+, con aumento en la secreción del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) y de IL-6. Los monocitos presentan una sobreexpresión de los marcadores de diferenciación CD14 y CD163, cuyo incremento no solo se correlaciona con la elevación de los reactantes de fase aguda, sino también con la progresión de la enfermedad, siendo indicadores de la misma. La severidad de la injuria pulmonar está asociada a la gran infiltración de neutrófilos y macrófagos en el tejido pulmonar. Se ha planteado que la activación de estas células puede actuar como el catalizador de la tormenta de citoquinas, sirviendo como una forma de exacerbación de la inmunopatología del COVID-19. Por lo tanto, los valores de estas células pueden ser predictores de la hipercitoquinemia (producto de la tormenta de citoquinas) y SRIS que presentan estos pacientes.<sup>1,15,16</sup>

La tormenta de citoquinas constituye una reacción inmune hiperactiva que es capaz de inducir una respuesta inflamatoria agresiva y excesiva, en donde existe una liberación exacerbada de citoquinas proinflamatorias. Tiene el potencial de ocasionar daño multiorgánico y un pronóstico desfavorable para los pacientes. Puede actuar como mediadora de esta patología pulmonar difusa, induciendo una infiltración excesiva de neutrófilos y macrófagos, daño alveolar difuso severo y SDRA. Lo curioso es que no solamente produce una potenciación del cuadro de hiperinflamación, sino que este último también empeora el cuadro de la tormenta de citoquinas. Por ello, las alteraciones de las respuestas inmunes adaptativa e inflamatoria descontroladas (al SARS-CoV-2) pueden exacerbar este fenómeno.<sup>1,26</sup> Las principales citoquinas y mediadores proinflamatorios

liberados por este fenómeno de manera descontrolada se presentan en la **tabla 1**.

**Tabla 1. Citoquinas y mediadores proinflamatorios liberados por la tormenta de citoquinas<sup>5,10,13,16,22,23,26,30</sup>**

Clasificación	Citoquinas y mediadores
Interleuquina (IL)	IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-15, IL-17 e IL-33
Factores de crecimiento	Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) factor de crecimiento fibroblástico (FCF) factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) amfiroregulina y neuregulina 1
Ligando de la superfamilia del FNT (TNFSF)	TNFSF-10
Inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP)	TIMP-1
Quimiocinas	Ligando de quimiocina CXC (CXCL)-1, CXC-2, CXC-3, CXC-5, CXC-5, CXC-8, CXC-10 ligando de quimiocina CC(CCL)-5, CCL-8, CCL-20, CCL-24, CCL-3L1, CCL-3L3, CCL-4L4 ligando de quimiocina CXC (CXCL)-1, CXCL-2, CXCL-11 proteína inducible de IFN- $\gamma$ 10 (IP-10) proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) monoquina inducida por IFN- $\gamma$ (MIG) proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 $\alpha$ ) y beta (MIP-1 $\beta$ )

En numerosos estudios retrospectivos se ha evidenciado que la IL-6, con su rol de citoquina proinflamatoria por excelencia, que actúa como mediadora de la respuesta inflamatoria aguda y en la tormenta de citoquinas, tiende a incrementar en los casos más severos de COVID-19, incluyendo aquellos pacientes ingresados a la UCI, o que han fallecido. Por lo que ésta sirve como predictor de severidad y mortalidad en esta enfermedad. Debido a esto, si

bien todavía se siguen estudiando los efectos que pueden tener los siguientes fármacos como prospectos para el tratamiento de la tormenta de citoquinas, se ha propuesto el uso de anakinra, como antagonista del receptor de IL-1 que también se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide, y tocilizumab, como antagonista del receptor de IL-6; sin embargo, no hay evidencia sólida que justifique el uso de estos medicamentos.<sup>6,26,31</sup>

El SARS-CoV-2 es particularmente sensible al IFN tipo I, por lo que han desarrollado estrategias para evadir la respuesta de dicha citoquina, inhibiendo tanto el IFN tipo I como el tipo III, así como los genes estimulados por IFN (ISG). Esto facilita la replicación viral inicial en el tejido pulmonar y produce un incremento de las citoquinas proinflamatorias. Esta desregulación también desencadena efectos inmunocitopáticos, incluyendo apoptosis y necroptosis en los linfocitos, o piroptosis o NETosis en los neutrófilos, empeorando el cuadro inflamatorio.<sup>11,28</sup>

Takahashi y colaboradores realizaron un estudio preliminar que pudo demostrar diferencias en las respuestas inmunológicas desencadenadas por el SARS-CoV-2 en el hombre y en la mujer, con una cohorte de 98 pacientes en total. Pudieron evidenciar un incremento sustancialmente mayor de IL-8 y de IL-18, al inicio de la enfermedad, y de CCL5, durante el transcurso de la misma, en los pacientes masculinos, con un decremento de la cuenta de linfocitos T, el cual no solo se relacionaba con el sexo masculino, sino con la edad avanzada en estos individuos. Esto habla de una mayor activación de las células del sistema inmune al inicio de la infección. Asimismo, en las pacientes femeninas hubo un claro aumento de los valores de monocitos inflamatorios CD14+CD16+ y de los linfocitos T CD4+y CD8+, particularmente de estos últimos. También, dichas pacientes que se encontraban en los estadios más severos del COVID-19 contaron con una mayor elevación de los niveles de IP-10, del factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), CCL-5 y de TNFSF-10. Sin embargo, este estudio presentó deficiencias notables, incluyendo el número de la muestra utilizada, y requiere de una investigación más exhaustiva. No obstante, sienta las

bases para investigar sobre estas diferencias inmunológicas entre ambos sexos y sugiere la posibilidad que, basándose en estos resultados, los pacientes masculinos con esta enfermedad se puedan beneficiar más de terapias dirigidas a elevar la inmunidad de los linfocitos T, al ser, quizás, el sexo más afectado.<sup>32</sup>

#### **Daño endotelial y procesos inflamatorios**

Si bien la fisiopatología del daño endotelial en la infección por COVID-19 es un tanto incierta, es muy probable que sea producto del cuadro hiperinflamatorio desencadenado por el SARS-CoV-2, más que de la toxicidad viral directa de éste, generando daño tisular, infiltrados inflamatorios pulmonares, tromboinflamación, hipoxia y síndrome de distrés respiratorio que evoluciona progresivamente hacia una falla multiorgánica. Sin embargo, esto no quiere decir que no exista bidireccionalidad entre la acción viral y la respuesta inflamatoria del huésped. Al contrario, una vez activado el receptor ACE2 del endotelio vascular de diversos órganos (no solamente el pulmonar), con la activación del sistema inmunológico, generando el proceso de hiperinflamación previamente explicado, ocurre una lesión endotelial mediada por la infección y endotelitis en los lechos vasculares de dichos órganos. Estas lesiones inflamatorias desencadenan una producción excesiva de trombina y de factor de von Willebrand, inhiben los procesos fibrinolíticos y activan las vías del complemento. El resultado es un estado de hiperviscosidad producto de la hipoxia generada, así como de la sobreexpresión del factor inducido por hipoxia (HIF)-1, los cuales contribuyen a aumentar dicho estado protrombótico. Por lo que, el resultado final, es una tromboinflamación que lleva a deposición de microtrombos y, por ende, a una disfunción microvascular con vasoconstricción, vasculitis, trombosis, isquemia orgánica, edema tisular y aumento de la coagulación (incluso, pudiendo desencadenar un cuadro de coagulación intravascular diseminada). Por lo que, el endotelio vascular, como un órgano activo paracrino, endocrino y autocrino, cesa de regular y de mantener adecuadamente el tono y la homeostasis vascular. Al final se termina creando un círculo vicioso, porque la hiperinflamación no solamente contribuye a la inducción de la disfunción endotelial y de la endotelitis, sino que también estas

últimas exacerbaban los procesos hiperinflamatorios ya mencionados, incluyendo los procesos de tromboinflamación.<sup>1,2,7,21,33</sup>

Asimismo, estos eventos se asocian a una supresión de la óxido nítrico sintasa a nivel epitelial (eNOS), produciéndose una deficiencia de óxido nítrico, que impide que éste interactúe con la proteína S del virus y el receptor de ACE2, como lo haría en condiciones normales; que lleve a cabo la reacción de S-nitrosilación de las proteasas de cisteína del SARS-CoV-2 y de las TMPRSS2, las cuales son óxido nítrico sensibles. Esto también contribuye a la exacerbación de posibles cuadros hipertensivos y de formación de trombos.<sup>34</sup>

Entre los cambios pulmonares histopatológicos evidenciados en la infección por SARS-CoV-2 se pueden mencionar edema pulmonar y/o alveolar, exudado celular fibromixóide, infiltrado celular inflamatorio de predominio linfocitario, descamación de neumocitos y denudación de las células de revestimiento alveolar, exudados de fibrina intraalveolares, formación de membranas hialinas, daño alveolar difuso, engrosamiento e injuria septal alveolar, infiltración del espacio alveolar, trombosis, microangiopatías en vasos pequeños y capilares, amplias hemorragias intraalveolares, congestión vascular, focos de muerte celular (apoptosis, piroptosis y necrosis), e hiperplasia de neumocitos tipo I y II. La inflamación del tejido pulmonar y de las células endoteliales pulmonares pueden resultar en la formación de microtrombos, trayendo como repercusiones directas trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, isquemia a nivel de miembros, ictus, e infarto agudo de miocardio en pacientes críticamente enfermos, con aumento del espacio muerto alveolar. Estos cambios anatómicos e histológicos, en donde predomina la disrupción de la barrera endotelial, contribuyen a la alteración de la fisiología del intercambio gaseoso alvéolo-capilar, disminuyendo la capacidad de difusión del oxígeno e induciendo un cuadro de SDRA, que son manifestaciones clínicas inequívocas del COVID-19.<sup>1,3,5,13,21,30,35</sup>

Los reactantes de fase aguda también son marcadores diagnósticos potenciales y predictores de los

resultados de la infección por COVID-19. El incremento de éstos se correlaciona a un aumento de la severidad de la enfermedad y de falla multiorgánica que lleva a la muerte de los pacientes. Éstos tienden a presentar un incremento de los niveles de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina sérica, creatin quinasa, dímero D, péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP); urea, creatinina, albúmina, troponina I, producto de degradación de fibrina (FDP) y/o tiempos de coagulación, incluyendo tiempos de protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT). La cuenta plaquetaria, permanece dentro de los límites normales o se encuentra levemente disminuida, al igual que el valor de la procalcitonina. Por supuesto, no todos los pacientes presentan estos marcadores alterados; todo depende de la edad, sexo, comorbilidades asociadas, estado metabólico y avance de la enfermedad.<sup>5,13,21,26,30,36</sup>

### **Efectos multiorgánicos**

El SARS-CoV-2 no solamente tiene tropismo por el tracto respiratorio, sino también por otros órganos del cuerpo, incluyendo el tejido renal, miocárdico, neurológico, faríngeo, gastrointestinal, endocrino y dermatológico, hasta un punto en donde numerosas células de estos tejidos y sistemas no solo expresan receptores de ACE2, sino también TMPRSS2, incluyendo las células caliciformes nasales, colangiocitos, colonocitos, queratinocitos esofágicos, células epiteliales gastrointestinales, células beta del páncreas, podocitos y células de los túbulos proximales renales.<sup>2</sup>

El COVID-19 puede producir manifestaciones cardiovasculares, incluyendo lesión miocárdica, síndrome coronario agudo, cardiomiopatía, cor pulmonar agudo, arritmias (como fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular o arritmias ventriculares) y shock cardiogénico. Se pueden evidenciar cambios electrocardiográficos, como prolongación del intervalo QT o elevación del segmento ST. Los miocitos cardíacos, fibroblastos, células endoteliales y del músculo liso del tejido cardiovascular tienen una alta expresión del receptor de ACE2. El desarrollo de la miocarditis puede ser producto de la carga

viral del SARS-CoV-2, aunque es importante resaltar que se han descrito casos de infiltrados inflamatorios en el tejido miocárdico en donde no ha habido evidencia de dicho virus. No obstante, el daño de estas células endoteliales, mediado por el virus junto a los efectos de la tormenta de citoquinas, son dos posibilidades que buscan explicar la fisiopatología de dichas lesiones cardiovasculares. Además, en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, hay un claro incremento de los niveles de los receptores de ACE2, lo que los predispone a padecer de esta infección. Asimismo, los pacientes con COVID-19 tienen más riesgo de padecer de un infarto del miocardio, debido al aumento de la hipercoagulabilidad, inestabilidad hemodinámica y el cuadro de hipoxia que éstos presentan.<sup>2</sup>

Otra complicación del COVID-19 es la lesión renal aguda, cuya fisiopatología puede estar vinculada a la tormenta de citoquinas, según los estudios reportados. Es importante resaltar que las células renales presentan una alta expresión de receptores ACE2. Los reportes histopatológicos de estos pacientes reportan lesión tubular aguda prominente, agregación eritrocitaria difusa y obstrucción en los capilares peritubulares y glomerulares, así como endotelitis linfocitaria e inclusión viral en las células de los capilares glomerulares, lo que sugiere que la disfunción microvascular no es más que un producto del daño endotelial. Del mismo modo, otra posibilidad que busca explicar esta patología es la formación de inmunocomplejos a nivel glomerular, originando glomeruloesclerosis focal segmentaria en pacientes con COVID-19, así como altos niveles de albuminuria secundaria a la lesión ya establecida o a una lesión directa a nivel de los podocitos. Es común que estos pacientes exhiban proteinuria, posiblemente por una lesión severa del túbulo proximal con defectos de los mecanismos de endocitosis mediada por receptores.<sup>2</sup>

Muchos pacientes con COVID-19 han reportado manifestaciones gastrointestinales, tales como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. El SARS-CoV-2 es capaz de invadir las células glandulares intestinales, por su alta expresión de receptores de ACE2. Asimismo, el cuadro de hiperinflamación desencadenado puede afectar los vasos

de la submucosa del intestino delgado, y puede producirse un cuadro de isquemia mesentérica producto de una lesión microvascular del tracto intestinal. También, es común evidenciar infiltración plasmática y linfocitaria, así como edema intersticial, en la lámina propia del estómago, duodeno y recto de estos pacientes. Por otro lado, en caso de que la enfermedad sea muy severa, pueden observarse signos de daño hepatobiliar, como elevación de las aminotransferasas, hepatitis aguda severa, hiperbilirrubinemia y alteraciones de las funciones hepáticas, las cuales pueden ser producto de la unión del SARS-CoV-2 a los receptores de ACE2 de los colangiocitos. El daño hepático (en donde se puede evidenciar congestión crónica, proliferación de células de Kupffer, esteatosis hepática, fibrosis portal, infiltraciones linfocíticas, necrosis y/o trombosis de la vena hepática central) en estos pacientes tiende a ser producto del cuadro de hiperinflamación, tormenta de citoquinas y daños metabólicos asociados al estado hipóxico, así como a respuestas de fármacos como remdesivir, lopinavir y/o tocilizumab, estos dos últimos ya en desuso en esta enfermedad por falta de evidencias.<sup>2</sup>

Los pacientes con desórdenes del sistema endocrino, especialmente diabetes mellitus (DM) y obesidad, están predispuestos a padecer de presentaciones más severas del COVID-19. Pueden presentar hiperglicemia, cetosis euglicémica o cetoacidosis diabética. Estos pacientes son más propensos a adquirir infecciones por presentar un defecto intrínseco de la inmunidad innata que recae sobre la fagocitosis, la quimiotaxis de neutrófilos y la inmunidad celular. El receptor de ACE2 también se encuentra expresado en la superficie de las células endoteliales y el páncreas. La hiperglicemia aguda incrementa la expresión de dicho receptor, facilitando la penetración celular del virus; caso contrario a la hiperglicemia crónica, la cual ocasiona una pérdida del mecanismo protector de las células, aumentando su vulnerabilidad por el efecto proinflamatorio del virus. Esta infección afecta al páncreas endocrino y exocrino. Las células  $\beta$  del páncreas, al expresar el receptor ACE2, permiten que el SARS-CoV-2 se una a éste, ingrese a la misma y ocasione su disfunción, lo que produce una disminución y déficit de insulina. Esto desencadenará una liberación exacer-

bada de citoquinas proinflamatorias, por parte de células inmunoefectoras, traducándose en un cuadro de respuesta sistémica hiperinflamatoria, lo cual, no solamente convergerá en un SDRA, sino también en falla multiorgánica y muerte.<sup>2,14,33</sup>

Asimismo, las manifestaciones neurológicas son frecuentes, con predominio de cefalea, mareo, mialgias, fatiga, anorexia, anosmia, ageusia; en casos más severos, se ha reportado ictus isquémico o hemorrágico, confusión, convulsiones, pérdida de la conciencia, polineuropatía desmielinizante, encefalopatía necrotizante del tronco encefálico y de los ganglios basales; y manifestaciones oftalmológicas, como conjuntivitis. Dentro de las células epiteliales del tracto respiratorio, las nasales son las que expresan un mayor número de receptores de ACE2. Asimismo, la tormenta de citoquinas y las manifestaciones protrombóticas podrían explicar la sintomatología neurológica, ya que tienden a afectar el sistema vascular cerebral y la barrera hematoencefálica, sobre todo cuando la infección evolucionó a un cuadro de afección multiorgánica. Aunque hay algunos estudios que lo afirman, es poco probable que el virus ingrese al sistema nervioso central por vía hematogena o linfática, y que lo hace mediante la invasión de las terminaciones de nervios periféricos, obteniendo acceso por medio de dichas vías nerviosas, llegando así al núcleo del tracto solitario y ambiguo, vía el nervio vago, con lo cual llega a disfunción del centro cardiorrespiratorio.<sup>2,37</sup>

Por último, dentro de las manifestaciones dermatológicas de los pacientes con COVID-19, se pueden mencionar el rash eritematoso maculopapular, urticaria, vesículas, lesiones cutáneasacroisquémicas, petequias y lesiones exantemáticas y necróticas. Generalmente, se desencadenan por una respuesta de hipersensibilidad al virus, por la tormenta de citoquinas, depósito de microtrombos y/o, incluso, por un cuadro de vasculitis, demostrado por los signos de inflamación endotelial e infiltración linfoide.<sup>2</sup>

Tanto la fisiopatología como la inmunopatología del COVID-19 están íntimamente relacionadas entre sí y son dependientes la una de la otra, puesto que ambas respuestas son directamente proporcionales y no pueden ocurrir sin la presencia y persistencia de



su contraparte. Por supuesto que, en vista de la novedad de este virus, es lógico pensar que todavía se siguen estudiando dichos mecanismos, los cuales se caracterizan por una complejidad innegable. su entendimiento es crítico para comprender las bases de la enfermedad; su tratamiento, con inhibidores de citoquinas, como la IL-6 (como tocilizumab) que no ha demostrado ningún beneficio hasta el momento, con inhibidores de la replicación viral (como remdesivir), e, incluso, antiinflamatorios (como glucocorticoides a bajas dosis); así como su prevención, con la posible obtención de una vacuna que le pueda otorgar inmunidad a las personas. Por lo tanto, la fisiopatología e inmunopatología del SARS-CoV-2 son procesos críticos y dependientes que guiarán la evolución natural del COVID-19.

### Referencias

- Li S, Jiang L, Li X, Lin F, Wang Y, Li B, Jiang T, An W, Liu S, Liu H, Xu P, Zhao L, Zhang L, Mu J, Wang H, Kang J, Li Y, Huang L, Zhu C, Zhao S, Lu J, Ji J, Zhao J. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(12):e138070. doi: 10.1172/jci.insight.138070
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehraway TS, Bikkdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Baurer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Scharz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:1017-32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
- Lega S, Naviglio S, Volpi S, Tommasini A. Recent insight into SARS-CoV-2 immunopathology and rationale for potential treatment and preventive strategies in COVID-19. *Vaccines*. 2020;8(2):224. doi: 10.3390/vaccines8020224
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32. doi: 10.1002/jmv.25685
- KursatAzkur A, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune responses to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75:1564-81. doi: 10.1111/all.14364
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.12839
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Rutzitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drives necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020;9(6):1-8. doi: 10.3390/cells9061383
- Chen YM, Zheng Y, Yu Y, Wang Y, Huang Q, Qian F, Sun L, Song ZG, Chen Z, Feng J, An Y, Yang J, Su Z, Sun S, Dai F, Chen Q, Lu Q, Li P, Ling Y, Yang Z, Tang H, Shi L, Holmes EC, Ding C, Zhu TY, Zhang YZ. COVID-19 severity is associated with immunopathology and multi-organ damage. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.19.20134379
- Didangelos A. COVID-19 hyperinflammation: what about neutrophils? *mSphere*. 2020;5(3):e00367-20
- Wauters E, Thevissen K, Wouters C, Bosio FM, De Smet F, Gunst J, Humblet-Baron S, Lambrechts D, Liston A, Matthys P, Neyts J, Proost P, Weynand B, Wauters J, Tejpar S, Garg AD. Establishing a unified COVID-19 "immunome": integrating coronavirus pathogenesis and host immunopathology. *Front Immunol*. 2020;11:1642. doi:10.3389/fimmu.2020.01642
- Kadkhoda K. COVID-19: an immunopathological view. *mSphere*. 2020;5(2):e00344-20. doi: 10.1128/mSphere.00344-20
- Dhama K, Kumar Patel S, Pathak M, Iqbal Yattoo M, Tiwari R, Singh Malik Y, Singh R, Sah R, Rabaan AA, Bonilla-Aldana DK, Rodríguez-Morales AJ. An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101755. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101755
- Pérez-Martínez P, Carrasco Sánchez FJ, Carretero Gómez J, Gómez-Huelgas R. Resolviendo una de las piezas del puzzle: COVID-19 y diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2020. doi: 10.1016/j.rce.2020.05.003
- Gómez Rial J, Curras Tuala MJ, Rivero Calle I, Gómez Carballa A, Cebery López M, Rodríguez Tenreiro C, Dacosta Urbieta A, Rivero Velasco C, Rodríguez Núñez N, Trastoy Peña R, Rodríguez García J, Salas A, Martínón Torres F. Increased serum levels of sCD14 and sCD163 indicate a preponderant role for monocytes in COVID-19 immunopathology. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.02.20120295
- Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, Sun R, Tian Z, Xu X, Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Nat Sci Rev*. 2020;7(6):998-1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041
- Chiappelli F, Khakshooy A, Greenberg G. CoViD-19 Immunopathology and Immunotherapy. *Bioinformation*. 2020;16(3):219-22. doi: 10.6026/97320630016219
- Carlin AF, Greenbaum JA, Peters B, Krammer F, Smith DM, Crotty S, Sette A. Targets of T cells responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;181:1489-1501. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramírez SI, Mateus J, Dan JM, RydzynskiModerbacher C, Rawlings SA, Sutherland A, Premkumar L, Jardi RS, Marrama D, de Silva AM, Frazier A, Carlin AF, Greenbaum JA, Peters B, Krammer F, Smith DM, Crotty S, Sette A. Target of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;7(25):1489-1501. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
- Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, Alanio C, Kuri-Cervantes L, Pampena MB, D'Andrea K, Manne S, Chen Z, Huang YJ, Reilly JP, Weisman AR, Ittner CAG, Kuthuru O, Dougherty J, Nzingha K, Han N, Kim J, Pattekar A, Goodwin EC, Anderson EM, Weirick ME, Gouma S, Arevalo CP, Bolton MJ, Chen F, Lacey SF, Ramage H, Cherry S, Hensley SE, Apostolidis SA, Huang AC, Vella LA, The UPenn COVID Processing Unit, Betts MR, Meyer NJ, Wherry EJ. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020. doi: 10.1126/science.abc8511
- Reyes-Reyes E. Immunopatogenia en la evolución del paciente grave por la COVID-19. *Rev electrón Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta* [Internet]. 2020 [Citado el 17 Ago 2020];45(3):1-8. Disponible en: [http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/2274/pdf\\_686](http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/2274/pdf_686)
- Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:269-70. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3
- Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, Shi Y. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*. 2020;160:261-8. doi:

---

## COVID-19: FISIOPATOLOGÍA E INMUNOPATOLOGÍA

- 10.1111/imm.13223
24. Hotez PJ, Bottazzi ME, Corry DB. The potential role of Th17 immune responses in coronavirus immunopathology and vaccine-induced immune enhancement. *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):165-67. doi: 10.1016/j.micinf.2020.04.005
  25. Narasaraju T, Tang BM, Hermann M, Muller S, Chow VTK, Radic M. Neutrophilia and NETopathy as key pathologic drivers of progressive lung impairment in patients with COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020;11(870):1-8. doi: 10.3389/fphar.2020.00870
  26. Ragab D, Salah Eldin H, Taemah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol.* 2020;11:1146. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446
  27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sánchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
  28. Nienhold R, Ciani Y, Koelzer VH, Tzankov A, Haslbauer JD, Menter T, Schwab N, Henkel M, Frank A, Zsikla V, Willi N, Kempf W, Hoyler T, Barbareschi M, Moch H, Tolnay M, Cathomas G, Demichelis F, Junt T, Mertz KD. Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of COVID-19. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.06.17.20133637
  29. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumoniae and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):1-7. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
  30. Lu L, Zhang H, Zhan M, Jiang J, Yin H, Dauphars D, Li SY, Li Y, He YW. Preventing mortality in COVID-19 patients: which cytokine to target in a raging storm. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:677. doi: 10.3389/fcell.2020.00677
  31. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313
  32. Takahashi T, Ellingson ME, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, Silva J, Mao T, Oh JE, Tokuyama M, Lu P, Venkataraman A, Park A, Liu F, Meir A, Sun J, Wang EY, Casanovas-Massana A, Wyllie AL, Vogels CBF, Earnest R, Lapidus S, Ott IM, Moore AJ, Yale IMPACT research team, Shaw A, Fournier JB, Odio CD, Farhadian S, De La Cruz C, Grudbaugh ND, Schulz WL, Ring AM, Ko AI, Omer SB, Iwasaki A. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020:1-25. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3
  33. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Is COVID-19 an endothelial disease? Clinical and basic evidence. *Preprints.* 2020:2020040204. doi: 10.20944/preprints202004.0204.v1
  34. Green SJ. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):149-50. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.006
  35. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.12839
  36. Henderson L, Canna SW, Schuler G, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, Caricchio R, Mahmud S, Hazen M, Halyabar O, Hoyt KJ, Han J, Grom AA, Gattorno M, Ravelli A, De Benedetti F, Behrens EM, Cron RQ, Nigrovic PA. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059-63. doi: 10.1002/art.41285
  37. Tumino L, Álvarez HJM, Arturi J, Ciarrocchi NM, Díaz MF, Domeniconi G, Hlavnicka A, Quinteros M, Svampa S, Velásquez M, Videtta W, Zurru MC. COVID-19: fisiopatología y manifestaciones neurológicas. Revisión narrativa. *Rev Arg de Ter Int [Internet].* 2020 [Citado el 17 Agto 2020];37(2):24-28. Disponible en: <https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/716/814>