



Tratamiento para la COVID-19 (II) ¿Cuál es la fisiopatología y etapas clínicas?

***Martha A. Sánchez-Rodríguez**

FISIOPATOLOGÍA

La infección producida por el SARS-CoV-2, fue denominada por la OMS COVID-19 por el acrónimo de su nombre en inglés *Coronavirus Disease of 2019*, tiene como principal característica provocar un síndrome respiratorio agudo severo en algunos de los pacientes que han sido infectados. Al ser una enfermedad de reciente aparición, a pesar de que ha surgido mucha información científica y se han realizado investigaciones para caracterizar al virus, establecer la historia natural de la enfermedad, los mecanismos molecu-

* Profesora de Tiempo Completo Titular C de la carrera de QFB e integrante de la Unidad de Investigación en Gerontología, FES Zaragoza, UNAM.
E-mail: masanrod@yahoo.com.mx

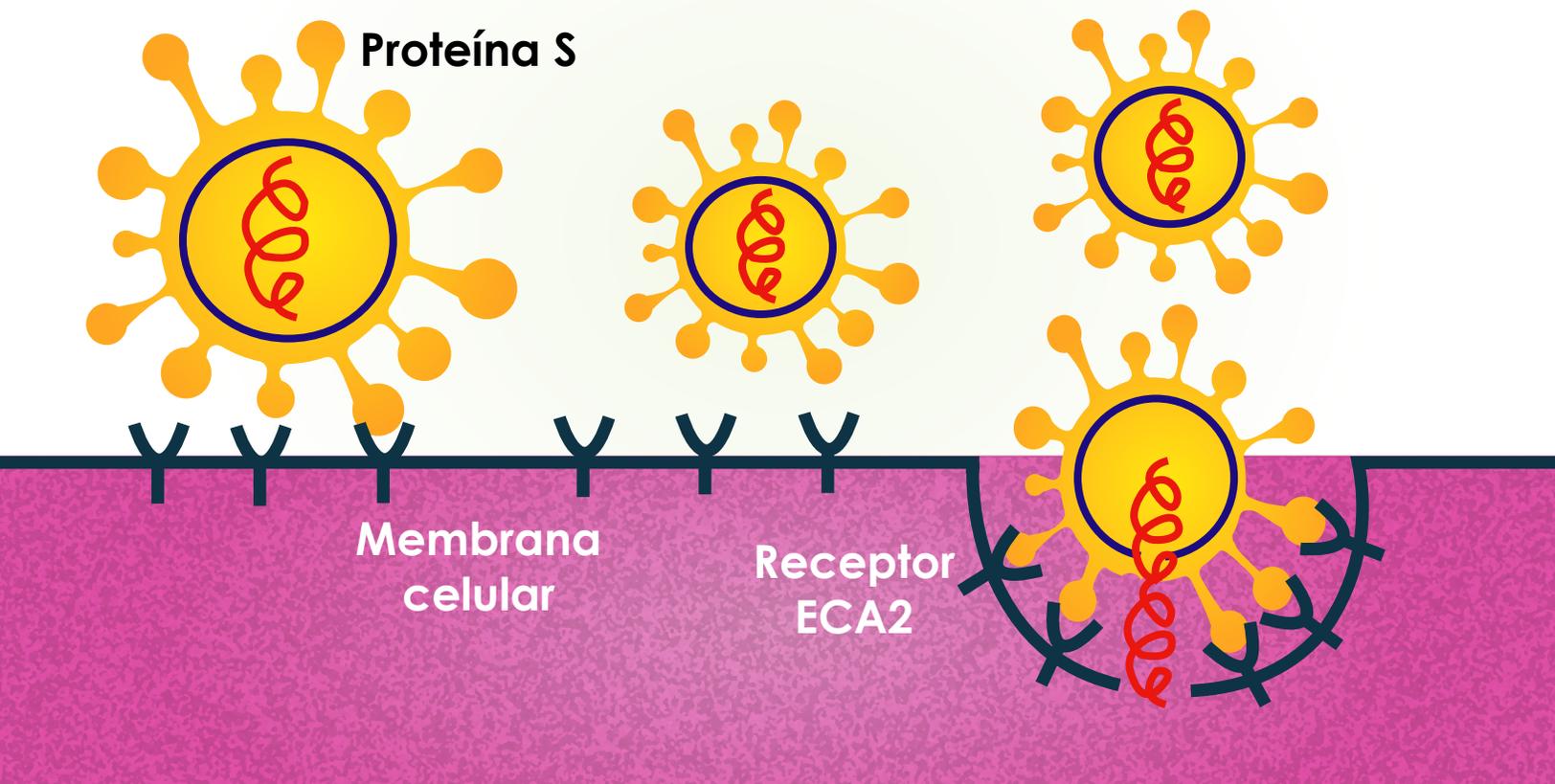


Figura 1. El virus entra a las células huésped

lares de infección, la patogenia y posibles tratamientos, aún hay muchas incógnitas. Lo que es claro, es que este virus es sumamente contagioso, con un comportamiento en el huésped que depende de su estado de salud e inmune, además de la edad, pudiendo pasar inadvertido o asintomático hasta provocar neumonía, falla orgánica, choque séptico y muerte.

El virus entra a las células huésped (Figura 1) a través de los receptores de la enzima convertasa de angiotensina 2 (ECA-2). Se ha descrito que las proteínas de las espículas del virus lo anclan a los receptores de la ECA-2 que se encuentran en casi todos los tejidos humanos, principalmente en las células del epitelio alveolar tipo 2, además de las células renales, cardíacas, vasculares, del tronco encefálico, hepatocitos, adipocitos, de la mucosa oral y nasal.¹⁻³

ETAPAS CLÍNICAS

Con relación a la historia natural de la enfermedad, en un reciente metaanálisis se propone una división en tres etapas que pueden ser consecutivas o simultáneas: a) fase temprana de infección viral en donde las células epiteliales respiratorias son infectadas; b) fase progresiva de anomalías pulmonares con daño microvascular, hipercoagulabilidad asociada con la activación de la vía de complemento y respuesta proinflamatoria, con complicaciones tromboticas; y, c) etapa de fibrosis pulmonar (Figura 2).⁴

Boletín de la Evidencia

Marzo-abril, 2021

Suplemento 2 Vol. 3 Núm 1.

ISSN: 2683-1422



Figura 2. Etapas de la COVID-19

Los reportes señalan un periodo de incubación de 3 a 14 días,¹ con la aparición de las primeras manifestaciones clínicas comenzando con fiebre, tos seca, disnea, dolor de cabeza, dolor muscular o fatiga. Los sujetos sanos pueden recuperarse de la infección de 2 a 4 semanas con tratamiento,² pero si tiene alguna comorbilidad, el cuadro puede agravarse. Se reconocen como comorbilidades la diabetes, la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular, pulmonar obstructiva, hepática, renal crónica y el cáncer, y los pacientes que cursan con esta patología tienen una mayor posibilidad de complicaciones, así como el ser un adulto mayor.^{2,3} Así mismo, se han reportado otros síntomas menos comunes como pérdida del sabor y el olor, diarrea, tos con sangre, rinorrea, daño hepático, daño renal, náusea y vómito.¹

En la segunda etapa se desarrolla un proceso inflamatorio severo con la liberación de citocinas, lo que se ha llamado la “tormenta de citocinas” o síndrome de liberación de citocinas. En una primera respuesta algunas de las citocinas que se liberan son interleucina (IL)-1B, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10 y factor de necrosis tumoral (TNF); si el proceso continúa, hay un incremento de las citocinas proinflamatorias IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF) y TNF, entre otras, pero la citocina que aparentemente es marcadora del proceso inflamatorio es IL-6, además de que correlaciona con la severidad de la enfermedad. Este incremento de citocinas ha sido observado en los pacientes con COVID-19 que se encuentran en terapia intensiva, indicando una respuesta inflamatoria aguda excesiva que puede llevar a choque séptico y muerte.²⁻⁴

El paciente con COVID-19 desarrolla una neumonitis, con un cuadro histopatológico que parece abarcar lesiones epiteliales, vasculares y patrones fibróticos.⁵ Los cambios epiteliales se presentan en todas las etapas de la enfermedad e incluyen daño alveolar difuso, y denudación y atipia reactiva de neumocitos. Los cambios vasculares que se pueden encontrar son daño microvascular, trombos, depósitos de fibrina intraalveolar, y otras características de neumonía fibrosa aguda,^{5,6} que ocurren, igualmente, en la etapa temprana de la enfermedad. Estos eventos parecen estar relacionados con la presencia de receptores de la ECA-2 tanto en el epitelio alveolar como en el endotelio capilar.⁵

Boletín de la Evidencia

Marzo-abril, 2021

Suplemento 2 Vol. 3 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

Es por ello que la patología vascular de esta infección es de interés, ya que una gran proporción de pacientes desarrollan trombosis macro y microvascular en los vasos sanguíneos de todos los órganos principales, describiéndose una endotelitis en los lechos vasculares,⁶ además de la activación de complemento, eventos que se desarrollan en corazón, hígado, riñones, tracto gastrointestinal, piel, glándula adrenal y próstata, además de los pulmones, lo que representa posiblemente una hiperinflamación sistémica.⁵

Se ha descrito que la alta carga viral en el tracto respiratorio, tanto superior como inferior, provoca un daño pulmonar debido a un efecto citopático directo del virus; exacerbado por la “tormenta de citocinas” en un patrón de evolución bifásica con síntomas iniciales leves, seguida de insuficiencia respiratoria tardía de rápida evolución después de 7 a 10 días de enfermedad a pesar de una carga viral decreciente.⁷ El incremento de citocinas puede causar vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos que conduce a hipoxemia, aumento del trabajo respiratorio y síndrome de dificultad respiratoria (SDRA).⁸ De ahí que, en la cronología de la enfermedad, parece que después de 10 días de infección, si no se ha controlado, comienza el desarrollo de la hiperinflamación sistémica, ya bien establecida entre los 15 y 28 días del inicio de la infección y con la progresión a fibrosis pulmonar.⁵ Las condiciones respiratorias severas son: disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, saturación de oxígeno sanguíneo $< 93\%$, razón de la presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 mm Hg,⁹ aunque existe un reporte que indica que hipoxemia con saturación de oxígeno $< 90\%$, hasta 88% , a menudo es bien tolerada en pacientes con COVID-19 menores de 60 años.⁷

Este mecanismo de daño es de más riesgo para los adultos mayores, ya que cursan con una inflamación inherente al envejecimiento (*inflammaging*) y estrés oxidante, además que una alta proporción de éstos son hipertensos y/o diabéticos, usuarios de inhibidores de la ECA y bloqueadores de receptores de angiotensina que regulan positivamente los receptores de la ECA-2, aumentando la probabilidad de un curso severo de la infección.³

Otro factor importante es la obesidad, al ser un proceso inflamatorio crónico que posiblemente se asocia al síndrome de liberación de citocinas en pacientes con COVID-19.⁴ En este sentido, un estudio de pronóstico de mortalidad en nuestro país señala que los factores asociados son: edad ≥ 65 años, diabetes, diabetes de inicio temprano, obesidad, edad < 40 años, enfermedad renal crónica, hipertensión e inmunosupresión,¹⁰ por lo que es otro factor por considerar para y durante el tratamiento.

La compleja fisiopatología de la infección causada por el SARS-2 ha sido todo un desafío para el tratamiento de la COVID-19, y hasta el momento no hay uno específico. Al dividirse el proceso fisiopatológico en etapas, es recomendable que el tratamiento sea el adecuado dependiendo del momento de la enfermedad, por lo que la primera etapa implica el control de la replicación viral con antivirales, posteriormente el control de la hipercoagulabilidad y el efecto provocado por la “tormenta de citocinas” utilizando anticoagulantes, antiinflamatorios y/o fármacos anticomplemento. Finalmente, en la fibrosis pulmonar, compuestos fibrinolíticos y soporte respiratorio; pero hay que recordar que las etapas pueden ser simultáneas.⁵ En el cuadro 1 se muestran algunos medicamentos sugeridos para las diferentes etapas de la enfermedad,^{7,11} con el propósito de que los clínicos y pacientes potenciales tengan el conocimiento sobre un esquema terapéutico sustentado en algunos ensayos clínicos considerando la fisiopatología y las etapas clínicas antes descritas.

Boletín de la Evidencia

Marzo-abril, 2021

Suplemento 2 Vol. 3 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

Cuadro 1. Medicamentos para COVID-19 de acuerdo con la etapa de la enfermedad

Etapa actividad viral*	Etapa vascular	Etapa de fibrosis
Lopinavir/ritonavir [‡]	Remdesivir [‡]	Fibrinolíticos (activador tisular de plasminógeno)
Ribavirina [‡] e interferón α -2b Ivermectina [‡]	Tocilizumab [§] Sarilumab [§]	Soporte respiratorio: - Suplementación de oxígeno a través de puntas nasales o máscaras
Sofosbuvir [‡]	Baricitinib [§]	- Ventilación mecánica invasiva (intubación)
Favipiravir ^{‡♦} Hidroxicloroquina [§] Vitamina C [‡] Vitamina D [‡]	Interferón [§] Ciclosporina A [§] Plasma convalescente o terapia con inmunoglobulinas [§]	
Azitromicina [‡] Colchicina [¶] Nitazoxanida [‡]	Metilprednisolona ^{§¶} Naproxeno [¶] Dexametasona ^{§¶} Anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular) como Enoxaparina ^x	

*Es más efectivo cuando se administra inmediatamente al inicio de síntomas, provocan disminución de la carga viral; [‡]Suplemento nutricional; [‡]Antiviral; [§]Inmunomodulador; [¶]Antiinflamatorio; ^xAnticoagulante. [♦]Sin registro sanitario en México.

REFERENCIAS

1. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and therapeutics. Cells. 2021; 10: 206. doi: 10.3390/cells10020206

Boletín de la Evidencia

Marzo-abril, 2021

Suplemento 2 Vol. 3 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

2. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. PLoS Pathog. 2020; 16(5): e1008536. doi: 10.1371/journal.ppat.1008536
3. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and older adults: what we know. J Am Geriatr Soc. 2020; 68: 926-929.
4. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. 2020; 368(6490): 473-474 eabb8925. doi: 10.1126/science.abb8925
5. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. Mod Pathol. 2020; 33(11): 2128-2138. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3.
6. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. J Thromb Thromb. 2020; 50: 499-511. doi: 10.1007/s11239-020-02230-4
7. Dondorp AM, Hayat M, Aryal D, Beane A, Schultz MJ. Respiratory support in COVID-19 patients, with a focus on resource-limited settings. Am J Trop Med Hyg. 2020; 102(6): 1191-1197. doi: 10.4269/ajtmh.20-0283.
8. Kichloo A, Kumar A, Amir R, Aljadah M, Farooqi N, Albosta M, et al. Utilization of extracorporeal membrane oxygenation during the COVID-19 pandemic. World J Crit Care Med. 2021; 10(1): 1-11. doi: 10.5492/wjccm.v10.i1.1.
9. Grasselli G, Cattaneo E, Scaravilli V. Ventilation of coronavirus disease 2019 patients. Curr Opin Crit Care. 2021; 27: 6-12.
10. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(8): dgaa346. doi: 10.1210/clinem/dgaa346.
11. McFee RB. COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. Dis Mon. 2020; 66; 101058. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101058.

D.R. © Sánchez-Rodríguez MA. Tratamiento para la COVID-19 (II) ¿Cuál es la fisiopatología y etapas clínicas? CyRS. 2021; 3 (1 Suppl. 2): 1-6. DOI: https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2021.3.1__suppl_2

Suplemento **Boletín de la evidencia** de la **Revista Casos y Revisiones de Salud**

Coordinador: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez
 Información: Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez
 Diseño e ilustración: Catalina Armendáriz Beltrán

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus I,
 Av. Guelatao #66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía
 Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México
 Tels.: 56230700 ext. 30770. Email: castelan@unam.mx