

Inmunopatogenia en la evolución del paciente grave por la COVID-19 Immunopathogenesis of the progress of the seriously ill patient with COVID-19

Enelis Reyes-Reyes^{1,2} 

¹Hospital Pediátrico Provincial “Mártires de Las Tunas”. Departamento Provincial de Genética Médica, Las Tunas.

²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Enelis Reyes-Reyes, correo electrónico: enelisreyes69@gmail.com

Recibido: 3 de mayo de 2020

Aprobado: 12 de mayo de 2020

RESUMEN

Fundamento: alrededor del cinco por ciento de los pacientes con la COVID-19 tienen una evolución crítica, con insuficiencia respiratoria, de los cuales aproximadamente la mitad mueren; se invoca la competencia del sistema inmune del paciente como factor que define esta evolución.

Objetivo: describir la inmunopatogenia en la evolución del paciente grave por la COVID-19.

Métodos: se realizó una revisión en: PubMed, Scienndirect, la red SciELO, además de utilizar el motor de búsqueda Google Académico. Se utilizaron combinaciones de términos, como: COVID-19, sistema inmune, linfopenia, citoquinemia, comorbilidades, paciente crítico.

Resultados: el tema está siendo tratado con intensidad en la literatura científica, con predominio de teorías que aun requieren mayor cantidad de evidencias. En general se establece que: un sistema inmune no competente, con desbalance en la respuesta de linfocitos T cooperadores, deriva la respuesta anti viral a predominio de una respuesta inflamatoria (Th17), más que a una inmunidad celular (Th1), mecanismo por excelencia en la eliminación de microorganismos patógenos intracelular; la hipercitoquinemia proinflamatoria, la activación de alternativas biológicas, que amplifican la respuesta inflamatoria como la cascada de coagulación, generan más daño hístico y promueven fenómenos trombóticos que, junto a la linfopenia, caracterizan el proceso de mayor gravedad clínica. Los pacientes con una disfunción endotelial por inmunosenescencia y comorbilidades constituyen de riesgo para esta evolución.

Conclusiones: la patogenia es multifactorial, donde una base genética predisponente, la infección viral desencadenante y el desbalance inmunológico, como agravante, son responsables de los múltiples mecanismos patogénicos hasta el momento descritos.

Palabras clave: COVID-19; SISTEMA INMUNE; LINFOPENIA; CITOQUINEMIA; COMORBILIDADES.

Descriptores: INFECCIONES POR CORONAVIRUS; SISTEMA INMUNOLÓGICO; LINFOPENIA; COMORBILIDAD.

ABSTRACT

Background: around five percent of the patients with COVID-19 have a critical progress, with respiratory failure, and approximately half of them die; the competence of the patient immune system is invoked as a factor that defines this progress.

Objective: to describe immunopathogenesis in the progress of the seriously ill patient with COVID-19.

Methods: a review was carried out in: PubMed, Scienndirect, the SciELO network, in addition to using the Google Academic search engine. Combinations of terms were used, such as: COVID-19, immune system, lymphopenia, cytokinemia, comorbidities and critically ill patient.

Results: the subject is being treated with intensity in the scientific literature, with a predominance of theories that still require a greater amount of evidence. In general, it is established that: a non-competent immune system, with an imbalance in the response of cooperating T lymphocytes, derives the anti-viral response with a predominance of an inflammatory response (Th17), rather than to cellular immunity (Th1), a mechanism par excellence in the elimination of intracellular pathogenic microorganisms; proinflammatory hypercytokinemia, the activation of biological alternatives that amplify the inflammatory response such as the coagulation cascade, generate more tissue damage and promote thrombotic phenomena that, together with lymphopenia, characterize the process with a greater clinical severity. Patients with endothelial dysfunction due to immunosenescence and comorbidities are at risk for this progress.

Conclusions: the pathogenesis is multifactorial, where a predisposing genetic basis, the triggering viral infection and the imbalance as an aggravating factor, are responsible for the multiple pathogenic mechanisms described up to now.



Citar como: Reyes-Reyes E. Inmunopatogenia en la evolución del paciente grave por la COVID-19. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2020; 45(3). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2274>.



CITMA Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

Keywords: COVID-19; IMMUNE SYSTEM; LYMPHOPENIA; CYTOKINEMIA; COMORBIDITIES.

Descriptors: CORONAVIRUS INFECTIONS; IMMUNE SYSTEM; LYMPHOPENIA; COMORBIDITY.

INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara la pandemia por una nueva enfermedad por coronavirus, llamada COVID-19, provocada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave o SARS-CoV-2 (por la sigla en inglés de, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Expandida por el mundo, para el cierre de este trabajo la cifra de personas infectadas superaba los tres millones y había provocado la muerte a más de 230 000 personas, con una letalidad de 7,2 %. ⁽¹⁾ Estos datos están sujetos a múltiples sesgos de notificación, por las diferentes políticas de realización de las pruebas diagnósticas en los países y manejo de los datos; además, seguirán variando en la medida que continúe la evolución de la pandemia.

El comportamiento clínico epidemiológico de la pandemia por COVID-19 ha mostrado variabilidad en fenotipos clínicos, se comporta como otros coronavirus conocidos, que han sido clasificados en bajo y altamente patogénicos. En este sentido, el 85 % de los infectados experimentan una infección de ligera a moderada y algunos, inclusive, asintomática; alrededor del 10 % una infección severa y el 5 % tienen una evolución crítica con insuficiencia respiratoria y donde la mitad de los casos mueren. Se ha evaluado la existencia de una rápida replicación viral, infiltración masiva de células inflamatorias, elevadas producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias que resultan en un daño agudo de pulmón y el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo; otras teorías siguen incorporándose a medida que avanza la pandemia. ^(2,3)

La comunidad científica evalúa los factores de riesgos que generan el fenotipo clínico, que pone en peligro la vida del paciente, de esta manera se ha demostrado que pacientes enfermos con el COVID-19 en la tercera edad o con morbilidades asociadas, como hipertensión arterial, cardiopatías, diabetes mellitus u otras, han tenido una evolución más tórpida, avanzando hacia el fenotipo grave, crítico y hasta la muerte del paciente. ⁽⁴⁾ Aunque aún no hay estudios epidemiológicos definitivos sobre incidencia, prevalencia o grado de correlación de estas asociaciones, es adecuado que se hagan reflexiones al respecto, basándose en los mecanismos patogénicos de la enfermedad, enfocados principalmente en la inmunopatogenia en la evolución del paciente grave.

Se realizó una revisión y se utilizaron recursos disponibles en internet, en sitios como: PubMed, Scindirect, la red SciELO, así como el motor de búsqueda Google Académico. En las estrategias de búsqueda se utilizaron términos afines, en general definidos en los descriptores en ciencias de la salud

y que incluyeron combinaciones de, entre otros: COVID-19, sistema inmune, linfopenia, citoquinemia, comorbilidades, paciente grave, paciente crítico. El 85,1 % de la bibliografía empleada para la confección de este informe fue de los últimos cinco años y el 77,7 % de los últimos tres años. Los métodos utilizados fueron análisis-síntesis, inducción-deducción e histórico-lógico.

DESARROLLO

El SARS-CoV-2, causante de la mayor pandemia de los últimos 100 años, conocida como COVID-19, utiliza como principal receptor celular a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2). Este receptor funcional se encuentra en tejidos, incluyendo epitelio alveolar del pulmón, endotelio arterial y venoso, músculo liso, epitelio tubular renal y epitelio del intestino delgado, lo que explica en gran medida la presentación clínica de los pacientes. ^(5,6)

Cuando el virus ha penetrado al interior de las células, es detectado por los receptores Toll like-7 (TLR-7), que se encuentran a nivel de los endosomas, este es el primer paso para la activación de la respuesta inmune innata, con estimulación a la producción de Interferones tipo I, TNF-alfa e IL-6; al mismo tiempo, se activan las células NK y macrófagos, estos últimos juegan un papel fundamental no sólo por su capacidad fagocítica, sino también por la presentación de antígenos virales a linfocitos TCD4, para desencadenar la respuesta inmune adaptativa, responsable del control definitivo sobre la infección viral. ⁽⁷⁾

La respuesta inmune adaptativa, conformada por los linfocitos T CD4 y CD8 en actividad sinérgica, debe garantizar la neutralización de la infección viral, con la lisis de células infectadas por el virus por actividad citotóxica de los linfocitos T CD8, mientras los T CD4, con las citoquinas de su subpoblación Th1, estimulan la actividad microbicida del macrófago y de los propios linfocitos T CD8 citotóxicos y las citoquinas del Th2 la estimulación de linfocitos B, para la producción de anticuerpos neutralizantes. En un individuo inmunocompetente, la infección por el coronavirus será neutralizada entre dos y tres semanas, entrando en una etapa de recuperación clínica. ^(3,7)

Sin embargo, alrededor del 10 % de los pacientes no logran controlar y neutralizar la infección y el virus, que inicialmente se encontraba focalizado en el tracto respiratorio superior, avanza hacia el tracto respiratorio inferior y desarrolla una neumonía, que puede llegar a ser severa, con frecuencia igual o superior a 30 respiraciones por minuto, $SpO_2 \leq 93 \%$, o $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, con crítica e inestable hemodinámica, caracterizada por fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica. Algunos

pacientes entran en shock, fallo multiórganos y requieren atenciones en salas de cuidados intensivos, con una alta letalidad, reportada en un 50 %.^(2,3,8)

Evaluar las variables, que hacen que un paciente tenga una evolución favorable o tórpida, se ha convertido en una de las prioridades de la comunidad científica. Desde los primeros reportes de la enfermedad en Wuhan, en la República Popular de China, en diciembre de 2019, se ha sabido de pacientes más susceptibles a esta evolución, sobre todo, los mayores de 60 años y adultos con comorbilidades asociadas: hipertensión arterial (14-35 %), enfermedad cardiovascular (16,4 %) diabetes (10-19 %), hepatopatías crónicas (0,6-2,4 %) y otras con menor frecuencia.⁽⁹⁾ Por tanto, el enfoque puede ser: ¿qué tienen de común estos pacientes que los convierten de riesgo para una evolución grave con la COVID-19?

Muchas hipótesis sobre la fisiopatología del paciente grave por COVID-19 están en discusión, pero muchos autores coinciden en una desregulación inmunológica, a partir de la observación que el mayor daño en el pulmón es debido a una severa inflamación, más que a un efecto directo del propio virus; para explicar este fenómeno se parte de que, una vez que el virus no ha podido ser neutralizado por el sistema inmune y alcanza el tracto respiratorio inferior, llega a los alvéolos, en cuya estructura anatómica se encuentran linfocitos y macrófagos, pilares de la inmunidad celular. En adición, las células epiteliales respiratorias, en respuesta al estímulo de la infección viral, expresan en su superficie moléculas de adhesión y secretan citoquinas, quimioquinas y otros factores, que juegan un importante rol en la inmunidad celular. A partir de este momento, se desencadena una respuesta inflamatoria exagerada con participación de citoquinas, fenómeno conocido como tormenta citoquinal, que provoca severa inflamación alveolar e intersticial, que daña el tejido pulmonar y rellena los alvéolos con exudado inflamatorio, responsable de una severa hipoxia, fallo respiratorio, fallo multiorgánico y hasta la muerte.^(3,7,9,10)

Estudios anatópatológicos, realizados a pacientes fallecidos con la COVID-19, han apoyado esta hipótesis, reportando la presencia de descamación de neumocitos y formación de membrana hialina, indicando un síndrome de distrés respiratorio agudo (SARD), así como infiltración del tejido pulmonar por células inflamatorias, a predominio de linfocitos. Se demostró, en conteo de sangre periférica, reducción de células T CD4 y T CD8 y un estatus de hiperactividad, que se evidenció por la alta proporción de la molécula HLA-DR (CD4 3,47 %) y CD38 (CD8 39,4 %), así como un incremento de la concentración de células T CD4 proinflamatorias en su patrón Th17 CCR6+, reafirmando un daño tisular por esta causa.⁽¹⁰⁾

Los linfocitos T CD4, en su patrón Th17, son el tercer tipo de células colaboradoras, reconocido por la

comunidad científica, y desempeñan un papel fundamental en la respuesta contra bacterias de crecimiento extracelular y hongos, es decir, no precisamente efectivos para patógenos de vida intracelular, como los virus. Los TH17 inhiben a TH1 y a TH2, que como se conoce son indispensables para la eliminación de los virus, al garantizar la inmunidad celular específica y la producción de anticuerpos neutralizantes, respectivamente; de esta manera, comienza a fallar la inmunocompetencia, a lo cual se le añade las funciones de la IL-17, principal citoquina de esta célula T cooperadora, quien actúa sobre un amplio panel de células, y las estimula a secretar potentes mediadores de la inflamación, como IL-1, TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), IL-6, IL-8, prostaglandina E2, quimioquinas y metaloproteasas. Además de actuar sobre las células del tejido, la IL-17 es esencial en el reclutamiento, activación y migración de otras células del sistema inmune.

En estudios de la epidemia de SARS de 2003 se evidenciaron situaciones similares; en los infectados ocurría una disminución en la producción de citoquinas antivirales, particularmente Interferones tipo I y niveles altos de citoquinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8), así como de quimioquinas, asociadas con una depleción de células T, inflamación pulmonar y daño extensivo del pulmón. De las quimioquinas se relacionaron la IP-10 y MCP-1, las que están altamente expresadas durante la enfermedad y juegan un rol en el daño del pulmón, provocando acumulación de células inmune en el pulmón.⁽¹¹⁾

El hallazgo de varios marcadores biológicos alterados en pacientes con la COVID-19 de evolución grave, defienden el desbalance inmune con potenciación de la respuesta inflamatoria en detrimento de la respuesta inmune celular específica, es decir, un desbalance a predominio del patrón TH17 y disminución de Th1 y Th2. Investigadores detectaron que en el paciente con estado grave estaban significativamente elevados citoquinas inflamatorias y biomarcadores, como la interleucina IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral- α , la proteína C reactiva, la ferritina, el dímero D, troponina y péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP); por lo que se han convertido de gran utilidad para el diagnóstico y pronóstico del paciente con la COVID-19.^(12,13)

De gran interés han sido los valores elevados de ferritina (valores normales entre 30 y 300 mg/L en hombres y entre 15 y 200 mg/L en mujeres), proteína pleiotrópica relacionada no sólo al metabolismo del hierro, sino también como reguladora de la inmunidad, mediadora de la inflamación y de la disfunción microcirculatoria, producida por hepatocitos, macrófagos y células de Kupffer. Estudios previos demostraron la existencia de complejos mecanismos de retroalimentación entre la ferritina y citoquinas para el control de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios: las

citoquinas pueden inducir la expresión de ferritina y ésta tiene función dual, al poder inducir la expresión de dos tipos antagónicos de citoquinas, las pro y las antiinflamatorias; el efecto depende probablemente de las activaciones de diferentes vías, receptoras y efectoras, según el contexto. Esta idea se basa en la hipótesis de que, para ser patogénico, los niveles de ferritina requieren de un segundo estímulo, como un proceso infeccioso agudo o predisposición genética para su activación. ⁽¹⁴⁾

Otras propiedades inmunomoduladoras, adjudicadas a la ferritina, son el retraso y modulación en la producción de anticuerpos por los linfocitos B, disminución de la fagocitosis y regulación de la granulo monocitopoyesis y un importante papel en el desarrollo de estados fibrogénicos e inflamatorios crónicos de órganos como corazón, pulmón, riñón y páncreas. ⁽¹⁴⁾

La hiperferritinemia se ha asociado con varias condiciones inflamatorias como: sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de activación de macrófagos, entre otros. Por lo tanto, la ferritina es considerada un reactante de fase aguda, que se define como proteínas que, en presencia de inflamación, elevan su concentración en sangre 25 % como mínimo. En los pacientes críticos, la hiperferritinemia se asocia con la gravedad de la enfermedad subyacente. Los niveles demasiado altos de ferritina (> 3000 ng/mL) se asocian con mayor mortalidad de una manera exponencial. ⁽¹⁶⁾ Es de esperar, que esta sea la explicación a la ferritinemia encontrada en el paciente COVID-19 positivo con neumonía severa y otras formas clínicas del paciente grave.

Por otra parte, el dímero D, producto final de la degradación de la fibrina, sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico. Es conocido, que en los procesos inflamatorios con daño a nivel del endotelio y exposición del factor XII de Hageman, se producen activaciones de estas vías, como mecanismo de amplificación de la inflamación; la activación de la cascada de la coagulación lleva a un aumento de la generación de trombina, enzima que convierte el fibrinógeno en fibrina, la cual es degradada por el sistema fibrinolítico, con formación de un producto de degradación, que es el dímero D. Por tal razón, se usa como sinonimia de producto de degradación de la fibrina. Sus valores se han observado elevados en el paciente COVID-19 positivo en estado grave o crítico, su valor de referencia es inferior a 100 ng/ml, mientras que valores superiores a 500 ng/ml sugieren fuertemente coagulación intravascular diseminada (CID). ⁽¹⁵⁾

La prueba de dímero D se considera de rutina en el escrutinio convencional de la trombosis venosa profunda y de la tromboembolia pulmonar, de igual manera, es un predictor de actividad biológica de los sistemas de la coagulación y fibrinólisis en algunas enfermedades, que se han agrupado por su

naturaleza en inflamatorias, autoinmune y por daño vascular. La actual pandemia provocada por el SARS-CoV-2 representa un ejemplo de infección vírica, asociada a una repuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación en los pacientes graves. La CID es una complicación reconocida de las infecciones bacterianas, siendo evidente que la infección por coronavirus también puede causarla y condicionar fenómenos trombóticos en diversos territorios, que han caracterizado la evolución del paciente crítico. ⁽¹⁵⁾

Para explicar el desbalance de la inmunidad celular de los pacientes con evolución grave por la COVID-19, con respuesta inflamatoria exagerada, se han evocado varias teorías: algunos autores consideran que depende de una respuesta innata, que no es capaz de activar adecuadamente a la respuesta adaptativa competente (Linfocitos CD8 virus específicos), perpetuándose la respuesta inflamatoria; ⁽⁷⁾ para otros autores, es importante el agotamiento de las células T naive en un grupo de pacientes (ancianos o con morbilidades asociadas), que limita la capacidad a responder a nuevos antígenos y, de nuevo, la perpetuación de respuesta inflamatoria; ⁽³⁾ y otros investigadores plantean que, en los pacientes que aparece este tipo de evolución, pudiera existir una respuesta autoinmune contra el tejido del pulmón, por mimetismo molecular entre epítopes inmunogénicos del coronavirus y el tejido pulmonar. ⁽¹⁶⁾ Nuevas teorías siguen apareciendo, pero aún se requieren más estudios para llegar a un consenso y evaluar todas las aristas de la enfermedad.

Al profundizar en la fisiopatología de la COVID-19, no puede dejar de exponerse el papel de la interacción del virus con su puerta de entrada y las células diana, portadoras de estos receptores, de manera que se debe ahondar en el papel de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), una exopeptidasa de membrana presente, fundamentalmente, en el riñón, los pulmones y el corazón; su función es la transformación de la angiotensina I en angiotensina 1-9 y de la angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis; participan en la reducción de la tensión arterial, contrarregulan la acción de la angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. ⁽¹⁷⁾

Los pacientes COVID-19 con evolución grave, presentan niveles de angiotensina II muy elevados, que se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la ACE2 por parte del virus. Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003. ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Otro receptor, declarado como puerta de entrada al virus, es la molécula CD147, molécula de la

superfamilia de las inmunoglobulinas, presente en la superficie del linfocito T, declarada como una noble ruta invasiva para el SARS-CoV-2; de hecho, esta molécula ha sido asociada a la entrada de otros virus y otros patógenos como el plasmodium. A partir de esta teoría se justifica la linfocitopenia y se evidencia por reducción progresiva de CD3+, CD4+, CD8+ en los pacientes con COVID-19. Estos marcadores de la inmunidad celular demuestran la existencia de una linfopenia, observada hasta en un 80 % de los pacientes graves, fundamento de algunas investigaciones que defienden la propuesta de su monitoreo, como marcador pronóstico de gravedad de los pacientes. ⁽²⁰⁻²²⁾

Al desbalance inmunológico y al papel en la patogenia de la interacción virus-receptor, se debe añadir la necesidad de evaluar a los pacientes declarados de riesgo, como los ancianos, que se caracterizan por una inmunosenescencia, con tendencia a no manejar adecuadamente la respuesta inmune frente agresiones externas, de ahí la susceptibilidad a las infecciones. Por otra parte, el envejecimiento es un factor de riesgo para la aparición de numerosas enfermedades cardiovasculares, en las que subyace una circunstancia común: el deterioro progresivo de la función endotelial. ⁽²³⁾

La disfunción endotelial es consecuencia de una serie de alteraciones que afectan la síntesis, la liberación, la difusión o la degradación de los factores que se sintetizan por el endotelio. En otra definición, se reconoce como la pérdida de la capacidad del endotelio de modular las funciones fisiológicas del lecho vascular, como las vasodilatadoras y vasoconstrictoras, anticoagulantes y procoagulantes, antiinflamatorias y proinflamatorias, proliferativas y antiproliferativas, angiogénicas y antiangiogénicas, inmunes y autoinmunes, y autocrinas, paracrinas y endocrinas. ⁽²³⁾

La comorbilidad de mayor frecuencia encontrada en el paciente grave con COVID-19 ha sido la hipertensión arterial; que se asocia a la disfunción endotelial, al aumento del estrés oxidativo, a la resistencia a la insulina y a la inflamación vascular. La resistencia a la insulina es el estado metabólico de la inflamación y en personas con hipertensión arterial es alta su prevalencia. En un estado de inflamación metabólica, existe la predisposición a una liberación aumentada de citoquinas que, junto a todos los factores agravantes descritos anteriormente, definen una probable causa de la tórpida evolución de estos pacientes con COVID-19. ^(24,25)

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad metabólica caracterizada por resistencia a la insulina e incremento de la producción de ésta por las células β , donde ésta deficiencia crónica en la internalización de la glucosa y en la actividad de la insulina conlleva a una alteración de la homeostasis de lípidos, citoquinas, producción de adipocitos y se

genera una inflamación sistémica con altos niveles de marcadores inflamatorios; por eso, muchos autores consideran a esta enfermedad como consecuencia de la respuesta inflamatoria. ⁽²⁵⁻²⁷⁾ En los pacientes con DM2 se han reportado alteraciones en las poblaciones de linfocitos y se observa desbalance en las TH1, Th17 y Treg, con incremento de Th1 y Th17 y disminución de Treg, lo cual promueve la inflamación y resistencia a la insulina. ⁽²⁶⁾ El incremento de la IL-17 ha sido demostrado y asociado a los procesos inflamatorios y a la resistencia a la insulina en estos pacientes, factores a considerar como agravantes en la evolución del COVID-19.

Siguiendo la evolución natural de la enfermedad, se puede considerar la enfermedad en tres momentos: la primera etapa viral, caracterizada por el periodo de incubación y los síntomas relacionados con la virosis, el 80 % de los pacientes sólo desarrollan esta primera etapa (pacientes inmunocompetentes); la segunda etapa se caracteriza por el proceso inflamatorio exagerado, apareciendo el cuadro de neumopatía inflamatoria; y una tercera etapa, desarrollada por un grupo de pacientes, con complicaciones trombóticas y cardiovasculares.

Desarrollar la segunda y tercera etapa, como evolución de la enfermedad y avanzar a una forma clínica grave, se relaciona con el desbalance inmunológico, donde predomina la respuesta pro inflamatoria, observado en paciente que padecen enfermedades crónicas con base inflamatoria, pero no todas las enfermedades crónicas e inflamatorias, sino aquellas asociadas a afecciones cardiovasculares, con daño endotelial y a un propio desbalance de la inmunidad celular, así como otros factores que se suman día a día, según las investigaciones que se desarrollan a la par de la epidemia.

Todos los elementos presentados refuerzan la idea que un sistema inmune no competente, con desbalance en la respuesta de los linfocitos T cooperadores, deriva la respuesta anti viral, a predominio de una respuesta inflamatoria (Th17), más que a una inmunidad celular (Th1), mecanismo por excelencia en la eliminación de un microorganismo patógeno intracelular; resulta en una hipercitoquinemia proinflamatoria, activación de alternativas biológicas que amplifican la respuesta inflamatoria, como la cascada de coagulación que genera más daño hístico, responsable, junto a la linfopenia, de la mayor gravedad clínica. Los pacientes que traen de base una disfunción endotelial por inmunosenescencia y comorbilidades constituyen de riesgo para esta evolución. Todos estos elementos deben ser considerados por el profesional en la cabecera del paciente, a la hora de toma de decisión terapéutica.

Se debe pensar, también, en una base genética predisponente, un componente monogénico, quizás relacionado con el daño endotelial observado en la hipertensión arterial, cardiopatías y diabetes, tres de

las enfermedades que más se han relacionado con la forma grave en la clínica de la enfermedad. Sin embargo, no es descartable la hipótesis poligenética, evaluada fundamentalmente en las enfermedades crónicas, así como profundizar en el predominio del sexo masculino, observado como de mayor letalidad ante la enfermedad.

CONCLUSIONES

En el paciente grave del COVID-19 la patogenia es multifactorial, donde la base genética predisponente, la infección viral desencadenante y el desbalance inmunológico, como agravante, son responsables de los múltiples mecanismos patogénicos que hasta el momento han sido descritos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Infecciones por coronavirus. Temas de salud. [en línea]. 2020 [citado 30 de abril 2020]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/2020/05/01/mas-de-tres-millones-de-personas-infectadas-por-el-sars-cov-2/>.
2. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. China CDC Weekly [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]; 2(8): 113-122. Disponible en: <https://cdn.onb.it/2020/03/COVID-19.pdf.pdf>.
3. Abdulmir AS, Hafidh RR. The Possible Immunological Pathways for the Variable Immunopathogenesis of COVID—19 Infections among Healthy Adults, Elderly and Children. Electron J Gen Med. [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]; 17(4): em202. Disponible en: <https://doi.org/10.29333/ejgm/7850>.
4. Lai, C.-C, Shih, T.-P, Ko, W.-C, Tang, H.-J, Hsueh Po-Ren. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. International Journal of Antimicrobial Agents [revista en internet]. 2020 [citado 25 de mayo 2020]; 55(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
5. Serrano-Barrera OR. Análisis filogenético del receptor humano del coronavirus SARS-CoV-2 e implicaciones en la biología de la infección. Rev. electron. Zoilo [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]; 45(3). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2249>.
6. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer J, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. CIRCULATIONAHA [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.
7. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a Covid -19 infection. Transplant International [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tri.13611>.
8. Lai, C.-C, Yen Hung L, Cheng-Yi W, Ya-Hui W, Shun-Chung H, Muh-Yen Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths, Journal of Microbiology, Immunology and Infection [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>.
9. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol [revista en internet]. 2017 [citado 25 de abril 2020]; 39: 529-539. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.
10. Xu Zh, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang Ch, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]; 8(4): 420-22. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
11. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirroti s, Marroto D, Ardizzone S, Rizzardini G, Antinori Set al. COVID-19, cytoquines and immunosuppression: we learn from severe acute respiratory syndrome? Clin Exp Rheumatol [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]; 38(2): 337-342. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32202240>.
12. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]; 39(5): 405-407. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
13. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Medi [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>.



14. Carrillo ER, Peña PC, Zepeda MAD, Meza MJM, Neri MR, Meza ACM, et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* [revista en internet]. 2015 [citado 25 de abril 2020]; 29(3): 157-166. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2015/ti153f.pdf>.
15. López-Salvio YM, Herrera-Rodríguez LJ, Guzmán-Silahlua S, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B, Dímero D: papel en patología trombótica. *El Residente* [revista en internet]. 2018 [citado 25 de abril 2020]; 13(1): 12-22. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2018/rr181c.pdf>.
16. Lyons-Weiler James. Pathogenic Priming Likely Contributes to Serious and Critical Illness and Mortality in COVID-19 via Autoimmunity. *Journal of Translational Autoimmunity* [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]; 3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100051>.
17. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *International Journal of Peptides* [revista en internet]. 2012 [citado 25 de abril 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/256294>.
18. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* [revista en internet]. 2020; [citado 25 de abril 2020]; 63: 364-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
19. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System-a Call for Epidemiologic Investigations. *Clinical Infectious Diseases* [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]; XX(XX): 1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>.
20. Lei T, Xiaoyong Zh, Wang Y, Zeng X. Severe COVID-19 Pneumonia: Assessing Inflammation Burden with Volume-rendered Chest CT Radiology: Cardiothoracic Imaging [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]; 2(2): e200044. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200044>.
21. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev and Rep* [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]: 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167302/>.
22. Wang X, Xu W, Hu G, Xia Sh, SunZh, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* [revista en internet]. 2020. [citado 25 de abril 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9>.
23. Cruz-Hernández J, Licea-Puig ME, Hernández-García P, Yanes-Quesada M, Salvato-Dueñas A. Disfunción endotelial y diabetes mellitus. *Rev Cubana Endocrinol* [revista en internet]. 2012 [citado 25 de abril 2020]; 23(2): 166-185. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000200007&lng=es.
24. Manfredi-Carabetti JA. Endotelio, inflamación e hipertensión arterial. *Rev.Urug.Cardiol* [revista en internet]. 2012 [citado 25 de abril 2020]; 27(3): 413-417. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202012000300021&lng=es.
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]; 395(10229): 1054-1062. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
26. Esparza-González SC, Cepeda-Nieto AC, Salinas-Santander MA, Lara-Flores AA. Alteraciones del sistema inmune en pacientes con Diabetes Mellitus. *CienciaCierta* [revista en internet]. 2014 [citado 25 de abril 2020]; 37. Disponible en: <http://www.cienciacierta.uadec.mx/2014/03/04/alteraciones-del-sistema-inmune-en-pacientes-con-diabetes-mellitus/>.
27. Francisco CO., Catai AM., Moura-Tonello SCG, Arruda LCM, Lopes SLB, Benze BG, et al. Cytokine profile and lymphocyte subsets in type 2 diabetes. *Braz J Med Biol Res* [revista en internet]. 2016 [citado 25 de abril 2020]; 49(4): e5062. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2016000400707&lng=en.

Declaración de autoría

Enelis Reyes-Reyes

 <https://orcid.org/0000-0002-5785-765X>

Realizó la concepción del artículo, la búsqueda de la información, análisis y selección de los contenidos. Elaboró el artículo.

La autora declara que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.

