

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA COVID-19 EN HUMANOS

Adriano de Oliveira Torres Carrasco¹, Meire Christina Seki², Rubia Mitalli Tomacheuski³,
Barbara Cristina Mazzucatto^{4*}

¹Médico Veterinario, Profesor Doctor, Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO – PR)

²Médica Veterinaria, Profesora Doctora, Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO – PR)

³Médica Veterinaria, Doctoranda, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)

⁴Médica Veterinaria, Profesora Doctora, Universidade Estadual de Maringá (UEM)

* Autora para correspondencia: Universidade Estadual de Maringá – CAU – Fazenda; Departamento de Medicina Veterinária; Dirección: Estrada da Paca, s/n, Bairro Jardim São Cristóvão, Umuarama – PR, CEP 87507-190; (44) 36219457; e-mail: mazzucattobarbara@gmail.com

DOI: 10.4025/rcvsp.v7i1.55498

RESUMEN

Empezó en diciembre de 2019 la más grande epidemia relacionada con un *Coronavirus* ya constatada, provocada por el SARS-CoV-2 (mejor conocido como COVID-19 o *Coronavirus Disease 2019*). El primer brote ocurrió en la provincia de Hubei, China. Desde entonces, se propagó por todo el mundo, contaminando a casi 2,8 millones de personas y generando cerca de 193 mil óbitos hasta abril de 2020. El agente causa trastornos respiratorios, hemodinámicos, digestivos e infamatorios que pueden desencadenar el óbito de cualquier individuo, aunque la tasa de letalidad sea más alta en mayores de 60 años y con alguna morbilidad asociada, como diabetes o problemas cardíacos previos. Este estudio describe la patogenia del agente y las lesiones anatomopatológicas producidas por la COVID-19 en humanos.

Palabras claves: coronavirus, neumonía, viremia, inflamación, una sola salud

INTRODUCCIÓN

La propagación del SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) empezó en diciembre de 2019 y es la mayor epidemia relacionada con un *Coronavirus* (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) ya constatada. Su primer brote ocurrió en la provincia de Hubei, China. Desde entonces, se propagó por todo el mundo e infectó a casi 2,8 millones de personas hasta abril de 2020, desencadenando el óbito de cerca de 193 mil (OMS, 2020; PINTO et al., 2020).

Todavía no se ha desvelado completamente la patogenia de la COVID-19 en humanos. Algunos pacientes presentan síntomas moderados de la enfermedad. Otros tienen señales más marcadas y fallecen debido a múltiples complicaciones en diferentes órganos (LIN et al., 2020). De los *Coronavirus* que pueden provocar enfermedades en humanos, son tres los más importantes. Además del SARS-CoV-2, hay el SARS-CoV (descubierto en 2002, responsable por el síndrome respiratorio agudo grave) y el MERS-CoV (descubierto en 2012, causó el síndrome respiratorio de Oriente Medio) (ZHENG, 2020).

El objetivo de este trabajo es analizar los tipos de lesiones celulares generados por el coronavirus y el mecanismo por el cual este virus actúa en las células.

DESENVOLVIMIENTO

Los *Coronavirus* pertenecen a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronaviridae*, que se divide en los géneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. Los *Alphacoronavirus* incluyen el coronavirus entérico canino y el coronavirus felino (Peritonitis Infecciosa Felina) (JAIMES et al., 2020).

El género *Betacoronavirus* engloba los agentes del Síndrome Respiratorio Agudo Grave, causado por el SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*); del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio, causado por el MERS-COV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*); y del SARS-CoV2, mejor conocido como COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). Los *Betacoronavirus* abarcan también otros virus que afectan a los seres humanos, murciélagos y otros animales. Mientras que el MERS-CoV tiene un genoma relativamente estable, los demás componentes de este género poseen alta tasa de mutación y recombinación (JAIMES et al., 2020). De esta manera, hay evidencias de que la COVID-19 se haya originado de una recombinación de un *Coronavirus* de murciélagos. Para que haya contaminación de humanos, suele ser necesaria una recombinación, a través del contacto del virus con otra especie animal. Se sospecha que este contacto haya ocurrido con el pangolín (*Manis javanica*), pero no se descarta la participación de otras especies animales, como serpientes y aves (LUAN et al., 2020; JAIMES et al., 2020; HUYNH et al., 2012).

La mayoría de los pacientes que murieron como consecuencia de la COVID-19 presentaron morbilidades asociadas como hipertensión, diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estos individuos, en comparación con los que no presentan esas morbilidades, registran aumento de actividad del gen responsable por la producción de la Enzima Convertidora de la Angiotensina I de tipo 2 (ECA2), mapeada como factor facilitador de entrada del virus en las células (PINTO et al., 2020). Algunas de las células que se convierten en objeto del virus son las células alveolares tipo II, células del miocardio, del íleo, de los riñones y del esófago, además de las células epiteliales de la vejiga (LUAN et al., 2020; JAIMES et al., 2020; HUYNH et al., 2012). Dado que estos receptores de la ECA2 son funcionalmente similares en los mamíferos, se infiere que la COVID-19 tiene habilidad para infectar a otras especies, aunque esto no haya sido definitivamente comprobado todavía (LUAN et al., 2020).

Se sabe que dos procesos se interrelacionan: el efecto citopático del virus en células huéspedes en etapas más tempranas y la respuesta inflamatoria exacerbada que sucede en etapas más tardías. Del punto de vista fenotípico, estos procesos son responsables por tres etapas distintas (considerando los síntomas, los hallazgos clínicos y la respuesta al tratamiento). Es importante establecer que no todos los pacientes atraviesan estas etapas. En la primera etapa, el virus actúa directamente en las células desencadenando síntomas clínicos leves, como tos, fiebre, astenia, cefalea, mialgia, linfopenia y neutrofilia; en la segunda etapa, o fase pulmonar, hay disminución de la viremia y aumento de la cascada inflamatoria, lo que genera daño tisular y disnea, agrava la linfopenia y eleva las transaminasas, ocasionando hipoxia asociada en algunos casos; en la tercera etapa, o fase hiperinflamatoria, ocurren manifestaciones sistémicas graves y el cuadro pulmonar se agrava (SIDDIQI and MEHRA, 2020).

La fase de hiperinflamatoria, conocida también como Síndrome de Liberación de Citocinas (*Cytokine Release Syndrome, CRS*) o “Tormenta de Citocinas” (*Cytokine Storm*), puede relacionarse con los síndromes hemofagocíticos, o linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), que ocurren cuando las células NK (*natural killer*) y los linfocitos T citotóxicos no eliminan los macrófagos activados, motivando el aumento de la producción de citocinas

proinflamatorias (MEHTA et al., 2020). Este síndrome no se restringe a la COVID-19. Ya ha sido constatado en otros tipos de infecciones virales, bacterianas o, incluso, por acción de toxinas y puede generar, en el huésped, cuadros de debilidad vascular, toxicidad tisular, edema, shock, culminando con falla orgánica múltiple (ZHOU et al., 2020). En adultos, la LHH suele provenir de enfermedades virales y se manifiesta en un 3,7% a 4,3% de los casos de sepsis (JANKA and LEHMBERG, 2014).

MEHTA et al. (2020) relatan que, en algunos pacientes con cuadros más graves de la enfermedad, hay evidencias de “Tormenta de Citocinas”, o hipercitocinemia, lo que activa la linfohistiocitosis hemofagocítica, que es uno de los factores importantes de mortalidad en humanos. Estas fueron las principales citocinas identificadas en estos pacientes: interleucinas (IL) 2 y 7, factor estimulador de colonias de granulocitos, interferón-gamma-proteína inducible 10, proteína quimiotáctica del monocito 1, proteína inflamatoria de macrófago 1- α y factor de necrosis tumoral alfa. Los autores defienden que se debe rastrear las alteraciones laboratoriales observadas en la LHH para conocer el fenotipo de la COVID-19.

Los síntomas cardinales de la LHH incluyen fiebre persistente, hiperferritinemia y, en el 50% de los casos, afectación respiratoria, como el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), principal causa de óbitos en humanos. En casos severos, se observó una significativa reducción de linfocitos T (CD8+ principalmente), además del incremento de IL-6, IL-10, IL-2 e IFN- μ en la sangre periférica. Tras la recuperación de los pacientes, los niveles regresaron a sus valores normales. (ZHOU et al., 2020)

La COVID-19 puede también predisponer al paciente a formación de trombos, arteriales y venosos, debido al proceso inflamatorio excesivo, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis sanguínea, desencadenando en algunos casos la coagulación intravascular diseminada con implicaciones sistémicas graves. (BIKDELI et al., 2020)

Los CDC, con base en informaciones sobre COVID-19, han lanzado una guía de recolección *post mortem* y envío de material proveniente de cadáveres sospechosos de tener la enfermedad o que hayan tenido el diagnóstico confirmado. Se debe realizar la autopsia en laboratorios que dispongan de aislamiento de agentes aerotransportados, algo que todavía no hay en Brasil. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020)

Se observaron algunas alteraciones microscópicas, como edema, exudado de proteínas, hiperplasia de neumocitos, infiltrado inflamatorio irregular y células gigantes multinucleadas, en los pulmones de dos pacientes que fueron sometidos a la lobectomía pulmonar debido a la presencia de adenocarcinoma y luego diagnosticados con SARS-CoV-2. Ninguno de ellos mostró síntomas de neumonía hasta la fecha de la cirugía, lo que demuestra que estos son hallazgos microscópicos de etapas iniciales de COVID-19. Estos hallazgos son importantes porque no se han realizado autopsias en víctimas de esta enfermedad a causa de la seguridad del equipo médico (TIAN et al., 2020).

En Brasil, se han realizado estudios preliminares sobre pruebas *post mortem* en individuos que murieron por COVID-19 que confirmaron grave daño en los pulmones. Estas pruebas se basaron en imágenes de tomografía computadorizada y de ultrasonido que guiaron la punción con aguja de algunos órganos (pulmones, riñones, hígado, bazo y corazón). No hubo apertura de cadáver en estos casos, con el objetivo de garantizar la seguridad del equipo que realizó el procedimiento. Las muestras de tejido revelaron intensa descamación epitelial de alvéolos, daños crónicos en los riñones y corazón decurrentes de hipertensión arterial e isquemia cardíaca, daños hepáticos asociados a diabetes y graves daños por sepsis. (ZORZETTO, 2020)

CONCLUSIÓN

El SARS-CoV-2 es un virus emergente cuyas principales reacciones en el paciente son la inflamación exuberante y la hipercoagulabilidad, causando óbito de algunos individuos por fallo sistémico grave. Una mejor comprensión de esta patogenia -principalmente de los mecanismos relacionados a esta respuesta inmunológica exacerbada, que es uno de los factores de óbito más recurrentes- posibilitará que se intente suministrar medidas terapéuticas capaces de modular esta respuesta inmune y, de esta forma, mitigar los efectos nocivos en el paciente, elevando la tasa de éxito del tratamiento.

REFERENCIAS

- BIKDELI, B.; MADHAVAN, M.V.; JIMENEZ, D.; CHUICH, T.; DREYFUS, I.; DRIGGIN, E.; NIGOGHOSSIAN, C.; AGENO, W.; MADJID, M.; GUO, Y.; TANG, L.V.; HU, Y.; GIRI, J.; CUSHMAN, M.; QUÉRÉ, I.; DIMAKAKOS, E.P.; GIBSON, C.M.; LIPPI, G.; FAVALORO, E.J.; FAREED J.; CAPRINI J.A., TAFUR A.J., BURTON J.R., FRANCESE D.P., WANG E.Y., FALANGA A., MCLINTOCK, C., HUNT, B.J., SPYROPOULOS A.C., BARNES G.D., EIKELBOOM J.W., WEINBERG I., SCHULMAN S., CARRIER M.; PIAZZA, G.; BECKMAN, J.A.; STEG, P.G.; STONE, G.W.; ROSENKRANZ, S.; GOLDHABER, S.Z.; PARIKH, S.A.; MONREAL, M.; KRUMHOLZ, H.M.; KONSTANTINIDES, S.V.; WEITZ, J.I.; LIP G.Y.H. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. **Journal of American College of Cardiology**. 2020. <DOI: [10.1016/j.jacc.2020.04.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031)>.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, **Collection and Submission of Postmortem Specimens from Deceased Persons with Known or Suspected COVID-19**. Mar. 2020 (Interim Guidance), Disponible en: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html>>. Acceso en: 16 abr. 2020.
- HUYNH, J.; LI, S.; YOUNT, B.; SMITH, A.; STURGES, L.; OLSEN, J.C.; NAGEL, J.; JOHNSON, J.B.; AGNIHOTHRAM, S.; GATES, J.E.; FRIEMAN, M.B.; BARIC, R.S.; DONALDSON, E.F. Evidence supporting a Zoonotic Origin of human coronavirus strain NL63 (2012) **Journal of Virology**, 86 (23), p. 12816-12825.
- JAIMES, J. A.; ANDRÉ, N. M.; CHAPPIE, J. S.; MILLET, J. K.; WHITTAKER, G. R. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARSCoV- 2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. **Journal of Molecular Biology**. <DOI: [10.1016/j.jmb.2020.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.04.009)>.
- JANKA, G. E. e LEHMBERG, K. Hemophagocytic syndromes – An update. **Blood Reviews**, v. 28, n. 4, p. 135-142, 2014.
- LIN L.; LU L.; CAO W.; LI T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection--a review of immune changes in patients with viral pneumonia. **Emerging Microbes & Infections**, 2020.
- LUAN, J.; LU, Y.; JIN, X.; ZHANG, L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. **Biochemical and Biophysical**

Research Communications, v. 526, n. 1, 21 may. 2020, p. 165-169.

MEHTA P.; MCAULEY D.F.; BROWN M.; SANCHEZ E.; TATTERSALL R.S.; MANSON J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **Lancet**. 13 mar. 2020. <DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)>. OMS (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD). **Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Situation Report – 97**. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200426-sitrep-97-covid-19.pdf?sfvrsn=d1c3e800_6>. Acceso en: 26 abr. 2020.

PINTO, B. G. G.; OLIVEIRA, A. E. R.; SINGH, Y.; JIMENEZ, L.; GONCALVES, A. N. A.; OGAVA, R. L.T.; CREIGHTON, R.; PERON, J. P. S.; NAKAYA, H. I. **ACE2 Expression is Increased in the Lungs of Patients with Comorbidities Associated with Severe COVID-19**. <DOI: [10.1101/2020.03.21.20040261](https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20040261)>. Acceso en: 16 abr. 2020.

SIDDIQI, H. K. E MEHRA, M. R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, 2020. <DOI: [10.1016/j.healun.2020.03.012](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012)>.

TIAN S.; HU W.; NIU L.; LIU H.; XU H.; XIAO S.Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. **J Thorac Oncol**, 28 feb. 2020. <DOI: [10.1016/j.jtho.2020.02.010](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010)>.

ZHENG, J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus That Causes a Global Threat.

International Journal of Biological Sciences, 15 mar. 2020. <DOI: [10.7150/ijbs.45053](https://doi.org/10.7150/ijbs.45053)>. Acceso en: 16 abr. 2020.

ZHOU, G.; CHEN, S.; CHEN, Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. **Front. Med.**, 2020. <DOI: [10.1007/s11684-020-0773-x](https://doi.org/10.1007/s11684-020-0773-x)>.

ZORZETTO, R. **Os danos do coronavirus**. Disponible en: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/2020/04/01/os-danos-do-coronavirus/>>. Acceso en: 16 abr. 2020.