



## **Inmunidad, inflamación y trombosis. Tratando de entender la infección por COVID-19**

### **Immunity, inflammation and thrombosis. Trying to understand the infection due to COVID-19.**

Federico Leopoldo Rodríguez-Weber,<sup>1</sup> María Rodríguez-Armida,<sup>2</sup> Carlos Alejandro Nava-Santana<sup>2</sup>

#### **Resumen**

Desde el primer reporte de la enfermedad por SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 hasta el momento en que se declaró como pandemia en marzo de 2020, se ha generado mucha información acerca de los mecanismos de la enfermedad COVID-19, misma que tiene varios componentes, como el efecto citopático viral, la activación excesiva y sin regulación del sistema inmunológico y de vías de coagulación. Esto da como resultado eventos terminales de insuficiencia orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada. Con base en los reportes de grandes series de pacientes con la enfermedad se ha demostrado que ciertos biomarcadores (ferritina, dímero-D, IL-6, etc.) se correlacionan con la gravedad y desenlace de los pacientes. En este artículo se revisan los principales biomarcadores y los procesos fisiopatológicos implicados.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; biomarcadores; sistema inmunológico; trombosis.

#### **Abstract**

The disease caused by SARS-CoV-2 was first reported on December 2019 and ultimately declared as a pandemic in March 2020. Since then, there has been a lot of information released about the possible mechanisms associated with disease in COVID-19. Several components have been proposed, such as direct viral cytopathic injury, disregulated activation of the immune system and coagulation pathways. These events ultimately lead to multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation. Based on reports of large series of patients with the disease it has been shown that certain biomarkers (e.g. ferritin, D-dimer, IL-6, etc.) correlate with disease severity and outcomes. A review of the main biomarkers and their pathophysiology are reviewed in this article.

**KEYWORDS:** COVID-19; Biomarkers; Immune system; Thrombosis.

<sup>1</sup> Internista, profesor del curso de Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Internista, residente del curso de Nefrología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

**Recibido:** 7 de mayo 2020

**Aceptado:** 27 de mayo 2020

#### **Correspondencia**

Federico Leopoldo Rodríguez Weber  
fweber@saludangeles.com

**Este artículo debe citarse como**  
Rodríguez-Weber FL, Rodríguez-Armida M, Nava-Santana CA. Inmunidad, inflamación y trombosis. Tratando de entender la infección por COVID-19. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 557-561.  
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.4248>

## ANTECEDENTES

No es raro que con el tiempo se disponga de información nueva respecto a cómo evaluar a los pacientes con infección por coronavirus en la pandemia de COVID-19, como sucede en diferentes enfermedades emergentes. En la serie hospitalaria de Wuhan de los primeros 99 pacientes ingresados, 31% requirieron cuidados intensivos. Más tarde, en otro reporte de 1099 casos en 532 hospitales en China, 15.7% tuvo neumonía grave, pero solo 5% fueron ingresados a terapia intensiva y 2.3% requirieron ventilación mecánica.<sup>1,2</sup> En México para el 4 de abril oficialmente había 6297 casos confirmados y 486 defunciones. En ese momento, con 64% de pacientes ambulatorios, 11.0% de pacientes hospitalizados estables, 20.4% de pacientes graves y 4.6% intubados. Sin tener números exactos, se estima que aproximadamente 30% de los pacientes hospitalizados requieren terapia intensiva. ¿De qué depende, entonces, que unos pacientes evolucionen de una forma u otra? ¿Existen parámetros de laboratorio que ayuden a identificar y dar seguimiento a los pacientes con mayor riesgo de deterioro?

Es un hecho que el sistema inmunitario, como en otras infecciones, juega un papel fundamental. Al entrar en contacto con el virus, se activan diversas vías inmunológicas con producción de moléculas pro y antiinflamatorias, con la subsecuente activación de vías de la coagulación y anticoagulación. La interacción de todas estas vías con las características propias de cada huésped (especialmente la edad y comorbilidades) genera diferentes manifestaciones clínicas y cursos de la enfermedad.

Por lo anterior, entender la fisiopatología subyacente, el comportamiento de algunos de estos procesos e identificar parámetros de laboratorio útiles para diferenciar y vigilar a pacientes en alto riesgo de deterioro son herramientas importantes

para el manejo, seguimiento y tratamiento de pacientes con COVID-19.

SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) para el ingreso a la célula. Este receptor se expresa predominantemente en las células epiteliales y vasculares pulmonares, aunque también se ha identificado en el hígado, el corazón y los riñones. La ACE-2 en el individuo sano se encarga de la modulación del sistema renina-angiotensina, mediante la transformación de angiotensina I en angiotensina 1-9 y de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos productos tienen efecto vasodilatador, antifibrótico, antiinflamatorio y facilitan la natriuresis, lo que al final reduce la presión arterial, contrarregulando de esta forma la acción de la angiotensina II.

En investigaciones realizadas en modelos animales se ha visto que la ausencia o regulación a la baja de expresión de ACE-2 origina mayor daño pulmonar y la sobreexpresión del ACE-2 protege frente al mismo. Situación contraria ocurre con la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), que favorece el paso de angiotensina I a angiotensina II generando péptidos con efecto vasoconstrictor, efecto proinflamatorio y la retención de sodio, lo que explica su participación en la hipertensión arterial.<sup>3-6</sup>

En los casos graves de COVID-19 se han observado concentraciones elevadas de angiotensina II y esto se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio podría estar en relación con la inhibición de la ACE-2 por parte del virus,<sup>7</sup> situación que se observó en el brote producido por SARS en 2003.<sup>8,9</sup> Además, la afinidad de SARS-CoV-2 por ACE-2 es mucho mayor (10-20 veces más) que los otros coronavirus que anteriormente han causado epidemias.<sup>10</sup> Las observaciones clínicas indican que cuando la respuesta inmunitaria no controla de forma adecuada al virus, éste



se propagará de forma más agresiva y eficaz produciendo daño tisular pulmonar, activando macrófagos y granulocitos y conducirá a la liberación masiva de citocinas proinflamatorias, lo que se asocia con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) o síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) descrito en la infección por COVID-19. Esta "tormenta de citocinas" conlleva también a incremento en la permeabilidad vascular, interacción con factores de coagulación, desencadenando coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia orgánica múltiple (FOM).<sup>7,10</sup>

SARS-CoV-2 se considera un virus citopático, que no solo induce lesión de las células infectadas, sino también estimula su muerte, en particular a través de piroptosis, tipo especial de apoptosis que contribuye a la generación de una respuesta inflamatoria exagerada. Asimismo, después de la invasión celular por el virus, existe activación de la respuesta inmunitaria local y sistémica, con reclutamiento de macrófagos y monocitos y, con ello, mayor liberación de citocinas y finalmente activación de linfocitos T y B. La infiltración de linfocitos en los pulmones y diversos órganos puede ser parte de la explicación de la linfopenia observada en algunas series, hasta de 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

A través del reconocimiento por parte de las células epiteliales y macrófagos pulmonares de los patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés) y patrones moleculares asociados con daño (DAMPs), se genera mayor producción de citocinas proinflamatorias, en particular IL-6, INF- $\gamma$ , CXCL-10, proteína quimioatractante de monocitos-1 (MCP-1), entre otras y menor producción de citocinas antiinflamatorias, como IL-10. Existe, de igual, manera secreción de proteasas y especies reactivas de oxígeno (ROS), que contribuyen no solo a daño pulmonar local, sino a una respuesta inflamatoria

sistémica exagerada que lleva a choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple.<sup>11,12</sup>

Hace poco se describieron en las grandes series de pacientes afectados por COVID-19 algunos biomarcadores que se han vinculado con peores desenlaces, todos en relación con activación anormal o disregulada de las vías de inmunidad o coagulación que terminan por desencadenar las antes mencionadas coagulación intravascular diseminada e insuficiencia orgánica múltiple. Entre estos biomarcadores destacan ferritina, IL-6, dímero D, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica y creatin fosfocinasa.

En relación con la ferritina, es un reactante de fase aguda, entendiendo por reactante de fase aguda, proteínas o moléculas que en presencia de inflamación elevan su concentración en sangre 25% como mínimo.<sup>13</sup> La vía secretora detallada de la ferritina sérica no es completamente entendida, la ferritina sérica es baja en hierro, tiene dos subunidades, L y H. La única función de la L-ferritina establecida por estudios *in vitro* es la incorporación de hierro, pero recientemente se ha relacionado con un efecto estimulante en la proliferación celular, lo que sugiere que puede afectar algunas vías celulares no identificadas hasta el momento.<sup>14</sup> La H-ferritina tiene efectos inmunomoduladores, además de ser una proteína de fase aguda durante la infección sistémica posterior a su activación por el sistema inmunitario innato. Esta ferritina modula y retraza la producción de anticuerpos por los linfocitos B, disminuye la fagocitosis y tiene acción en la regulación de la granulocitosis y monocitopoyesis.<sup>15</sup> Los mecanismos por los que se produce esta inmunomodulación aún se desconocen, pero al parecer están relacionados con los procesos de señalización de receptores de H-ferritina en los linfocitos y con la disminución de la activación de CD2, que actúa como cofactor para la estimulación linfocitaria. En estudios más recientes se ha propuesto que la H-ferritina pudiese incluso

suprimir la respuesta inmunitaria por su capacidad de inducir citocinas antiinflamatorias, como IL-10 en los linfocitos, situación que puede estar en juego en la infección por COVID-10.<sup>16</sup>

Respecto a la activación del sistema procoagulante por encima del anticoagulante, existe evidencia reciente de daño multiorgánico por la formación de microtrombos y daño endotelial, misma que termina por activar la vía común de la coagulación y consecuente formación de trombina activa. No es de sorprender, entonces, que haya liberación de productos de degradación de fibrina y elevación de dímero-D en estos pacientes.

En cuanto a la relación del curso clínico o desenlaces con la elevación del dímero-D, existen algunas publicaciones en las que el valor del mismo se ha relacionado con mayor gravedad de los pacientes con COVID-19.<sup>17</sup> En una serie de 41 pacientes hospitalizados los valores de dímero-D mostraron elevación hasta cinco veces mayor en los pacientes que ingresaron a terapia intensiva en comparación con los que se mantuvieron en piso de hospitalización.<sup>18</sup> En otra serie de 183 pacientes se encontraron valores de dímero-D 3.5 veces mayores en los pacientes que fallecían a consecuencia de la enfermedad.<sup>19</sup> Datos de otra publicación en la que se revisaron variables clínicas relacionadas de 1099 pacientes en China con diagnóstico de COVID-19, se observó nuevamente que los pacientes más graves tenían cifras mayores de dímero-D, de notarse, además, que incluso los pacientes con cursos clínicos leves o no desfavorables tuvieron concentraciones del dímero-D por arriba de las cifras de referencia.<sup>20</sup>

## DISCUSIÓN

Todos los días existe generación de conocimiento nuevo en relación con la pandemia por SARS-CoV-2. Se trata de una enfermedad que representa una batalla que necesita librarse en

múltiples frentes. Es imperativo primero conocer y después encontrar formas de mitigar el daño tisular generado por la afección viral directa, la activación inmunológica, inflamatoria y la alteración en las vías de coagulación, que finalmente desencadenan la afección multiorgánica que se observa clínicamente en este grupo de pacientes.

La complejidad y variedad de los mecanismos de daño, entre los que describimos algunos aquí pero que seguramente no son los únicos implicados, explican con facilidad por qué ha sido tan difícil hasta el momento encontrar medidas terapéuticas que sean efectivas para todos los grupos de pacientes y más aún determinar en qué fase de la enfermedad se encuentran.

Se trata, finalmente, de la generación de un círculo vicioso, en el que la respuesta inmuno-lógica excesiva con su consiguiente activación de la cascada de inflamación y el sistema de coagulación no logran ser reguladas de forma apropiada por el organismo, particularmente en las personas que tienen factores de riesgo (edad, sexo y comorbilidades), terminando por perpetuar el proceso y generar aún mayor afección orgánica, con amplificación de las señales (PAMPs y DAMPs).

*Es difícil encontrar una talla que le quede a todas las personas* en esta enfermedad, como en muchas otras, sin embargo, los biomarcadores se perfilan como parte fundamental del armamento diagnóstico para conocer el fenotipo y el momento de la enfermedad en el que se puede clasificar al paciente y así poder elegir el tratamiento apropiado.

De igual forma, conocer de antemano, con los biomarcadores descritos, qué pacientes tienen mayor riesgo de tener un curso desfavorable puede facilitar la atención prioritaria e implementar medidas de vigilancia y terapéuticas adecuadas e individualizadas de forma temprana.



## REFERENCIAS

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chapekell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. *Exp Physiol* 2008; 93(5): 613-21. doi: 10.1113/expphysiol.2007.040246.
4. Stewart JA, Lazartigues E, Lucchesi PA. The angiotensin converting enzyme 2/Ang-(1-7) axis in the heart: a role for MAS communication? *Circ Res* 2008; 103(11): 1197-9. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.189068
5. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2009; 2(5): 446-55. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.840124
6. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436(7047): 112-6.
7. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Hang 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* 2020; 63(3): 364-74.
8. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426(6965): 450-4.
9. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11(8): 875-9.
10. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol* 2020. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4
11. Moore JB, Junw CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020. doi: 10.1126/science.abb8925
12. Zirui Tay M, Men Poh Ch, Réina L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
13. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Sze-kanecz Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1109: 385-400. doi: 10.1196/annals.1398.044
14. Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, Leichtmann-Bardoogo Y, Zhang DL, Crooks DR, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a non-classical secretory pathway. *Blood* 2010; 116: 1574-1584. doi: 10.1182/blood-2009-11-253815
15. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S. H- and L-rich ferritins suppress antibody production, but not proliferation, of human B lymphocytes *in vitro*. *Blood* 1994; 83: 737-743.
16. Gray C, Franco A, Arosio P, Hersey P. Immunosuppressive effects of melanoma derived heavy chain ferritin are dependent on stimulation of IL-10 production. *Int J Cancer* 2001; 92: 843-850. doi: 10.1002/ijc.1269
17. Lippi G, Favarolo EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1709650
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Fan G, Xu J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
19. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(4): 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032