



Tropismo multifacético del SARS-CoV-2

Multi-faceted tropism of SARS-CoV-2.

Luis Del Carpio-Orantes, Jesús Salvador Sánchez-Díaz, Sergio García-Méndez, Ada Lili Rosas-Lozano, Andrés Aguilar-Silva, Saray Guadalupe Mejía-Ramos

Resumen

El SARS-CoV-2 tiene predilección por los grupos celulares que son ricos en receptores ACE2 y TMPRSS2, los cuales están distribuidos a lo largo del cuerpo humano, lo que hace que, además del sitio primario de contagio o primoinfección, que es el aparato respiratorio, el virus tienda a diseminarse por diferentes mecanismos afectando prácticamente todos los órganos, aparatos y sistemas conocidos, con lo que su tropismo se hace extenso pudiendo condicionar cuadros diversos aunados al respiratorio.

PALABRAS CLAVE: Tropismo; SARS-CoV-2; ACE2.

Abstract

SARS-CoV-2 has a predilection for cell groups that are rich in ACE2 and TMPRSS2 receptors, which are distributed throughout the human body, which means that, in addition to the primary site of contagion or primary infection, which is the respiratory system, the virus tends to spread by different mechanisms, affecting practically all the known organs, apparatuses and systems, with which its tropism becomes extensive, being able to condition diverse pictures together with the respiratory one.

KEYWORDS: Tropism; SARS-CoV-2; ACE2.

Grupo de estudio para el diagnóstico y tratamiento de COVID-19 en Veracruz, México.

Recibido: 10 de mayo 2022

Aceptado: 2 de junio 2022

Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes
neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Del Carpio-Orantes L, Sánchez-Díaz JS, García-Méndez S, Rosas-Lozano AL, Aguilar-Silva A, Mejía-Ramos SG. Tropismo multifacético del SARS-CoV-2. Med Int Méx 2023; 39 (1): 108-113.



ANTECEDENTES

Se denomina tropismo a la capacidad de un virus de infectar determinadas líneas celulares de un órgano en particular. Este tropismo está determinado por factores virales y factores del huésped.

Entre los factores virales está la disponibilidad de receptores sin los cuales no puede penetrar la célula, éstos pueden ser de diversa índole (glucoproteínas de membrana, integrinas, antígenos de superficie, etc.) y favorecen la endocitosis que propicia la entrada viral a las células. De igual forma, el proceso previo depende, además, de proteínas de unión virus-célula (receptores ACE2 y TMPRSS2 en este caso), potenciadores y activadores de transcripción.¹

Los factores del huésped se relacionan directamente con la edad, el sexo, la genética, el sistema inmunitario y el estado nutricional del hospedero. El ingreso viral, además, puede tener diversas vías, las más comunes son: la piel, las vías respiratorias, el tubo gastrointestinal, la vía urogenital y la conjuntiva. Otros virus dependen de intermediarios o vectores que se encargan de inocularlos, los principales ejemplos son los arbovirus. Por último, la diseminación viral puede darse por dos grandes mecanismos: por vía hematógena y por vía neurológica, acorde con las características virales y del huésped.¹

Los arbovirus destacan porque tienen afinidad por diversos órganos y tejidos, sobresalen el virus del dengue que prácticamente afecta todos los órganos y sistemas, y el virus Zika al que se le ha conferido una condición neurotrópica y teratogénica, condicionando cuadros de síndrome de Guillain-Barré y síndrome congénito por Zika.^{2,3}

En la actualidad vivimos en una pandemia de gran magnitud global, condicionada por un virus con gran virulencia y patogenicidad, se trata del

virus SARS-CoV-2 (betacoronavirus de ARN monocatenario positivo, emparentado con los virus MERS-CoV y SARS-CoV) y su cuadro nosológico denominado COVID-19, que inicialmente surgió como un síndrome respiratorio agudo severo que condiciona neumonía y lesión pulmonar graves; sin embargo, además de este “neumotropismo” probablemente favorecido por la sobreexpresión de la proteína ACE2 a nivel pulmonar, se han demostrado cuadros atípicos o no respiratorios, destacando su afectación en otros sitios anatómicos, por lo que se menciona que el SARS-CoV-2 es politrópico o que tiene politropismo, es decir, gran afinidad por diversos órganos y sistemas, incluso mayor que el del dengue y otros virus previamente conocidos.

SARS-CoV-2 COMO AGENTE NEUROTRÓPICO

Diversos síntomas pueden asociarse con disfunción neurológica por el virus, destacan principalmente cefalea, mareo, hipogeusia-disgeusia y anosmia, que son más prevalentes en pacientes graves. Otras manifestaciones de esta índole incluyen enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica. En menor grado se han reportado cuadros de alteración de la conciencia, así como trastornos neuromusculares, encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. En la esfera psicológica ha favorecido, además, depresión, ansiedad y estrés postraumático, así como el mencionado *brain fog*, caracterizado por fatiga mental, bradipsiquia, alteraciones de memoria y concentración que, a su vez, forman parte del síndrome de COVID largo.^{4,5,6}

SARS-CoV-2 COMO AGENTE GASTROENTEROPÁTICO Y HEPATOTRÓPICO

Las principales manifestaciones gastrointestinales reportadas son diarrea, dolor abdominal,

náuseas y vómito, que engloban una gastroenteritis viral propiamente dicha. La incidencia de lesión hepática asociada específicamente con COVID-19 varía del 14.8 al 53%, las principales manifestaciones incluyen transaminemia, hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia. La afectación hepática se ha asociado con casos más graves.^{7,8,9}

SARS-CoV-2 COMO AGENTE NEFROTRÓPICO

Los riñones son otro de los órganos por el cual el virus tiene predilección causando lesión renal aguda de grado variable. Se han reconocido diversos mecanismos como la presencia y expresión de receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), catepsina L, que se encuentran en múltiples células renales, lo que favorece la replicación viral en estos tejidos. Clínicamente se identifica azotemia, así como proteinuria, las lesiones microscópicas incluyen lesión difusa del túbulo proximal, degeneración vacuolar y necrosis franca.^{10,11}

SARS-CoV-2 COMO AGENTE CARDIOTRÓPICO

La lesión cardíaca y la inflamación es una asociación relativamente común en los pacientes hospitalizados con COVID-19 y está relacionada con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. Los principales mecanismos de daño son miocarditis aguda asociada con coronavirus, afinidad de unión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 a la proteína Spike del virus, aumento de la secreción de citocinas y apoptosis de miocitos cardíacos inducida por hipoxia. Además, se han reportado infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, disritmias y eventos tromboembólicos venosos.^{12,13}

SARS-CoV-2 COMO VIRUS EPITELIOTRÓPICO

Las manifestaciones cutáneas de COVID-19 son muy variadas e inespecíficas, además, podrían no tener relación con la gravedad del cuadro y curarse de manera espontánea. Actualmente se han descrito cinco grandes síndromes dérmicos asociados con la infección viral: 1. Dermatitis acral eritemática con vesículas o pústulas (pseudo-sabañones), 2. erupciones vesiculares, 3. lesiones urticarianas, 4. erupciones maculopapulares y 5. livedo o necrosis. Las lesiones predominan en el tronco, excepto las acrales. Hace poco tomaron auge las alteraciones asociadas con el cabello con cuadros de alopecia areata o difusa tanto en etapas tempranas como tardías de la enfermedad. Las manifestaciones más graves reportadas son casos de eritema exudativo multiforme.^{14,15,16}

SARS-CoV-2 COMO AGENTE HEMOTRÓPICO

Las alteraciones hematológicas vinculadas con la infección viral aguda varían de acuerdo con la etapa en que se encuentre ésta, en etapas tempranas o iniciales es posible observar un recuento normal de leucocitos o leucocitosis, rara vez leucopenia, destacable la linfopenia leve; en la etapa II (afectación pulmonar con o sin hipoxia) destaca la acentuación de la linfopenia. En la etapa III o de hiperinflamación (tormenta de citocinas) destaca la neutrofilia, así como linfopenia, considerándose ésta de mal pronóstico. De igual forma, el índice neutrófilo/linfocito elevado y la plaquetopenia se relacionan con gravedad y mal pronóstico. Además se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 induce disfunción de la coagulación a través de una activación anormal del sistema renina-angiotensina-aldosterona y endotelitis sistémica que inducen, a su vez, disfunción de la ACE2, de



la respuesta inmunitaria innata y activación de la inflamación, lo cual favorece la enfermedad tromboembólica asociada con COVID-19.^{17,18,19}

SARS-CoV-2 COMO VIRUS OFTALMOTRÓPICO

Los hallazgos oftálmicos más relevantes en pacientes con COVID-19 son conjuntivitis aguda (la principal manifestación), epífora, quemosis, conjuntivitis folicular y episcleritis. Otras manifestaciones incluyen dolor ocular, conjuntivitis sicca y fotofobia. El hallazgo del virus en las lágrimas y en la mucosa conjuntival apoya su carácter oftalmotrópico.^{20,21,22}

SARS-CoV-2 COMO AGENTE TERATOGÉNICO Y PLACENTOTRÓPICO

El embarazo es un estado de supresión inmunitaria parcial que hace que las mujeres embarazadas sean más vulnerables a las infecciones virales y la morbilidad sea mayor. Tras el inicio de la pandemia se ha alertado de la posibilidad de transmisión vertical del SARS-CoV-2 con reportes escasos de dicha transmisión. Parece haber cierto riesgo de ruptura prematura de membranas, parto prematuro, taquicardia y sufrimiento fetales cuando la infección ocurre en el tercer trimestre del embarazo. Se desconoce si aumenta el riesgo de aborto espontáneo, muerte fetal, infección congénita y teratogenicidad.^{23,24,25}

SARS-CoV2 COMO AGENTE ENDOTELIOTRÓPICO

Existen diversos virus que tienen afinidad por el endotelio vascular y el SARS-CoV-2, se han identificado casos de vasculitis principalmente en niños, del tipo enfermedad de Kawasaki, la cual se caracteriza, además, por vasculitis aguda con predilección por los vasos coronarios, condicionando insuficiencia coronaria. De

igual forma, se han encontrado otros síndromes, como el síndrome de activación de macrófagos y el de choque tóxico secundario. Por último, algunos pacientes manifiestan síndromes aún más complejos como linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, síndrome hiperferritinémico que conllevan a una tormenta de citocinas, que puede afectar a adultos y niños (síndrome inflamatorio multisistémico en pediatría [PIMS]).²⁶⁻³⁰

SARS-CoV-2 COMO AGENTE ENDOCRINOTRÓPICO

Se han reportado casos de alteraciones endocrinas asociadas con la infección por COVID-19, destacando la de apoplejía pituitaria; de igual forma se ha encontrado afectación tiroidea relacionada con la riqueza de receptores ACE2, pudiendo condicionar cuadros de tiroiditis aguda, así como enfermedad de Graves, aunque también existen reportes de hipotiroidismo secundario y síndrome del eutiroideo enfermo. En casos graves de la enfermedad al inicio de la pandemia se identificaron cuadros de insuficiencia adrenal secundaria hasta en el 40% de los casos que aumentaban la morbilidad y la mortalidad; sin embargo, con la administración de esteroides estas tasas disminuyeron. En forma agregada a cuadros de pancreatitis aguda asociadas con COVID-19, el virus tiene afinidad por las células beta pancreáticas condicionando cuadros de diabetes *de novo* después de haber padecido la enfermedad, y en pacientes diabéticos conocidos ocurre un descontrol más severo de difícil control, lo que favorece la aparición de complicaciones agudas de la diabetes, lo que habla de un pancreatofismo viral agregado. No está clara la afectación gonadal y su persistencia, pero se ha demostrado alteración en la producción de células germinales, así como algunas alteraciones menstruales transitorias; aún en estudio repercusiones en la fertilidad pos-COVID-19.³⁰⁻³⁵

CONCLUSIONES

El tropismo multifacético del SARS-CoV-2 es diverso e impredecible, incluso superior a otros virus pandémicos conocidos,³⁶ por lo que ante un caso de COVID-19 pueden esperarse diversas manifestaciones y debemos estar a la expectativa de cualquiera de ellas para poder identificarlas de manera pronta y limitar secuelas a futuro que podrían perpetuar el síndrome pos-COVID que merma la calidad de vida de los afectados.

REFERENCIAS

1. Tyler KL. Pathogenesis | Animal viruses. Encyclopedia of Virology 1999; 1175-1184. doi:10.1006/rvvi.1999.0214.
2. Del Carpio-Orantes L. Zika, évirus neurotrópico? [Zika, a neurotropic virus?]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2016; 54 (4): 540-543.
3. Del Carpio-Orantes L. Dengue for apparatus and systems. MEDtube Science 2015; Vol. III (3): 21-24.
4. Li Yan-Chao, Bai Wan-Zhu, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 May be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol 2020; 1-4. doi: 10.1002/jmv.25728.
5. Sociedad Española de Neurología. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología en relación con la pérdida de olfato como posible síntoma precoz de infección por COVID-19. Madrid. Publicado el 21 de marzo de 2020. Consultado en versión electrónica.
6. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv 2020. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500.
7. Remes-Troche JM, Ramos-de-la-Medina A, Manríquez-Reyes M, Martínez-Pérez-Maldonado L, Lara EL, Solís-González MA. Initial gastrointestinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 in 112 patients from Veracruz (Southeastern Mexico). Gastroenterology 2020. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.055>.
8. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, Remes-Troche JM. Manifestaciones hepáticas y repercusión en el paciente cirrótico de covid-19 [Hepatic manifestations and impact of covid-19 on the cirrhotic patient.] [published online ahead of print, 2020 May 27]. Rev Gastroenterol Mex 2020. doi:10.1016/j.rgmx.2020.05.002.
9. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA institute rapid review of the GI and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 5]. Gastroenterology 2020; S0016-5085 (20): 30593-X. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.001.
10. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 13]. N Engl J Med 2020; NEJMc2011400. doi:10.1056/NEJMc2011400.
11. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int 2020; 98 (1): 219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
12. Centurión OA, Scavieni KE, García LB, Torales JM, Miño LM. Potential mechanisms of cardiac injury and common pathways of inflammation in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. Crit Pathw Cardiol 2020; 10.1097/HPC.0000000000000227. doi:10.1097/HPC.0000000000000227.
13. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. Am J Emerg Med 2020; S0735-6757 (20): 30277-1. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048.
14. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34 (5): e212-e213. doi:10.1111/jdv.16387.
15. Galván-Casas C, Català A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol 2020; 10.1111/bjd.19163. doi:10.1111/bjd.19163.
16. Sánchez-Velázquez A, Falkenhain D, Rivera-Díaz R. Erythema multiforme in the context of SARS-CoV-2 infection. Med Clin (Barc) 2020; S0025-7753 (20): 30267-0. doi:10.1016/j.medcli.2020.04.016.
17. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta 2020; 506: 145-148. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022.
18. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Correction: Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal Transduct Target Ther 2020; 5: 61. doi:10.1038/s41392-020-0159-1.
19. Wang J, Saguner AM, An J, Ning Y, Yan Y, Li G. Dysfunctional coagulation in COVID-19: from cell to bedside. Adv Ther 2020; 10.1007/s12325-020-01399-7. doi:10.1007/s12325-020-01399-7.
20. Bostancı Ceran B, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020; 10.1007/s00417-020-04777-7. doi:10.1007/s00417-020-04777-7.
21. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. Acta Ophthalmol 2020; 10.1111/aos.14472. doi:10.1111/aos.14472.
22. Karimi S, Arabi A, Shahrazi T, Safi S. Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 in the tears of



- patients with Coronavirus disease 2019. Eye (Lond) 2020; 1-4. doi:10.1038/s41433-020-0965-2.
23. Ryean GA, Purandare NC, McAuliffe FM, Hod M, Purandare CN. Clinical update on COVID-19 in pregnancy: A review article. J Obstet Gynaecol Res 2020; 10.1111/jog.14321. doi:10.1111/jog.14321.
24. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet 2020; 395 (10226): 809-815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
25. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? Acta Obstet Gynecol Scand 2020; 99 (4): 439-442. doi:10.1111/aogs.13836.
26. Harahsheh AS, Dahdah N, Newburger JW, Portman MA, Piram M, Tulloh R, et al. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. J Pediatr. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.04.052.
27. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet 2020; 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
28. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet 2020; 395 (10237): 1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
29. Alunno A, Carubbi F, Rodríguez-Carrio J. Storm, typhoon, cyclone or hurricane in patients with COVID-19? Beware of the same storm that has a different origin. RMD Open 2020; 6 (1): e001295. doi:10.1136/rmdopen-2020-001295.
30. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. the role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmun Rev 2020; 19 (6): 102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537
31. Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). Endocr J 2021; 68 (2): 129-136. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0443.
32. Akbas EM, Akbas N. COVID-19, adrenal gland, glucocorticoids, and adrenal insufficiency. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2021; 165 (1): 1-7. doi: 10.5507/bp.2021.011.
33. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Bakhsh A, Alsudani N, Elsayed T, Alrashidi N, Fadel R, Alqahtani E, Raef H, Butt MI, Sulaiman O. The impact of COVID-19 viral infection on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Endocr Pract 2021; 27 (2): 83-89. doi: 10.1016/j.eprac.2020.10.014.
34. Selek A, Güçlü M, Bolu ŞE. COVID-19 pandemic: what about the gonads? Hormones 2021; 20 (2): 259-268. doi: 10.1007/s42000-021-00277-3.
35. Abramczyk U, Nowaczyński M, Słomczyński A, Wojnicz P, Zatyka P, Kuzan A. Consequences of COVID-19 for the pancreas. Int J Mol Sci 2022; 23 (2): 864. doi: 10.3390/ijms23020864.
36. Del Carpio-Orantes L. Zika and novel coronavirus 2019 (2019-nCoV): Pandemic viruses sharing similarities. Arch Clin Infect Dis 2020; 15 (3): e103011.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.