

Editorial

DE LA MOLÉCULA A LA MUERTE

En el tiempo actual son inherentes al pensamiento y sentimientos de la humanidad tener los circuitos neuronales cerebrales y límbicos activados para tratar de entender y explicar dos problemas torales, no sentidos y menos experimentados por las sociedades del mundo, el de salud y su consecuencia el económico. Por la índole de la Revista de Medicina e Investigación UAEMéx y el desconocimiento del autor sobre el problema económico, abordaremos el de salud, provocado por el coronavirus beta SARS-CoV-2 destacando conceptos que consideramos importantes para el médico clínico.

En tiempos remotos la evolución de la naturaleza y la especie humana se daban sincronizados y concordantes, pero a partir de un momento, no bien definido, la evolución de la humanidad influye sobre la evolución de la naturaleza modificándola como era y es conveniente explotarla y sobre-explotarla para su beneficio.

Esta intromisión puede causar modificación de los controles propios de la naturaleza y dar lugar, junto con los procesos de azahar o probabilísticos a reorganizaciones de átomos y moléculas originando nuevas estructuras.

Estas estructuras se pueden organizar en forma de virus, o modificar virus ya existentes, que son agentes infecciosos acelulares que solo pueden replicarse dentro de las células de otros organismos.

Así, en 2003 se observa un aumento, mayor de lo habitual, de casos con manifestaciones propias del aparato de la ventilación y como sus síntomas y signos eran similares a otras enfermedades se le dio el nombre de Síndrome Respiratorio Agudo Severo, SARS por sus siglas en inglés. En 2012 aparece en Medio Oriente un Síndrome similar denominado Respiratorio de Oriente Medio (MERS) y a finales de 2019 emerge el SARS-CoV-2 que causa la enfermedad denominada COVID19, Enfermedad por Coronavirus 2019.

La estructura de un coronavirus, comparada con la de un organismo con vida y reproducción autónoma es mucho menos compleja, consiste en una cubierta de glucoproteínas que da la apariencia de corona y en su interior una cadena de ARN de alrededor de 30000 nucleótidos, el ADN celular humano tiene un millón de pares de nucleótidos.

Desde el punto de vista de su replicatividad la molécula importante es el ARN, pero su infectividad, el poder de introducirse a las células y producir COVID19 es propiedad de su corona de glucoproteínas formada por espículas de proteína S1 y S2. La

proteína S1 encaja con el receptor ACE-2 que es su receptor específico y la proteína S2 media la fusión de la cubierta membranosa del virus con la membrana de la célula que está siendo infectada, introduciendo el virus a su citoplasma. Proteasas favorecen la liberación del ARN viral al citoplasma. Al ser liberado, el ARN viral se traduce directamente a poliproteínas, que son procesadas en proteínas funcionales responsables de la replicación y transcripción del virus., formando los viriones que se liberan al exterior de la célula y pueden infectar otras células a través de la sangre, viremia. El receptor ACE-2 es expresado en células de órganos como el pulmón, corazón, riñón, vejiga, endotelio vascular y órganos del sistema digestivo, que pudieran explicar, en algunos casos, la enfermedad multiorgánica.

La transmisión del virus de humano a humano ocurre principalmente a través de gotas o microgotas expulsadas por las vías ventilatorias de un individuo infectado, que puede ser asintomático, al hablar, toser o estornudar que se dispersan a una distancia de uno a 2 metros de distancia o bien por contacto directo con secreciones ventilatorias. El periodo de incubación se ha calculado de 1 a 14 días. La transmisión por un individuo asintomático es un grave problema epidemiológico.

De esta manera el SARS-CoV-2 infecta y puede producir los estadios clínicos de la COVID19.

Los estadios clínicos de la COVID19 se clasifican en:

-Asintomático cuando la reacción en cadena de la polimerasa, RCP, es positiva en un individuo asintomático. Vale la pena aclarar la diferencia entre RCP (PCR siglas en inglés) y proteína C Reactiva, PCR siglas en español. La RCP detecta la función de la polimerasa que sintetiza ácidos nucleicos, es decir células que están sintetizando ARN viral y la PCR detecta una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación aguda, de tal forma, son productos totalmente diferentes que indican procesos muy diferentes.

-Sintomática leve. Síndrome agudo, no grave, de vías respiratorias superiores y/o manifestaciones digestivas.

-Sintomático moderado. Síndrome neumónico sin hipoxemia ostensible, con datos positivos en telerradiografía de tórax.

-Neumónico severo. El anterior con hipoxemia inferior a 92%.

-Agudo crítico. Síndrome severo de insuficiencia respiratoria aguda, shock, encefalopatía, daño miocárdico, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, coagulación intravascular, falla multiorgánica.

Los mencionados estadios clínicos se relacionan estrechamente con la fisiopatología de la enfermedad, que de acuerdo a los conocimientos adquiridos a través de las evidencias proporcionadas por la investigación, se divide en tres fases:

La primera fase fisiopatológica se refiere al contagio, la infiltración del virus en las células del parénquima pulmonar, su proliferación e inicio de la viremia, que se manifiesta clínicamente por los estadios asintomático y sintomático leve.

La respuesta inflamatoria caracteriza a la segunda fase de la fisiopatología, vasodilatación, aumento de permeabilidad capilar pulmonar y leucocitosis con daño tisular, inicialmente pulmonar, sin modificación de su elasticidad, lo que en caso necesario y posterior, de ventilar mecánicamente al paciente, esta es fácil con niveles moderados de presión positiva (PEEP 8 a 10 cm H₂O) y en pronación.

La enfermedad COVID19 se considera una enfermedad sistémica, ya que existen receptores ECA2 en varios tejidos, uno de ellos el endotelio vascular que puede ser lesionado y activar la cascada de coagulación con la formación de micro y macro trombos en pulmón y otros órganos con elevación significativa del dímero D en plasma, dato de mal pronóstico.

Esta fase fisiopatológica inflamatoria se relaciona con los estadios clínicos sintomático moderado y neumónico severo, con fiebre alta, hipoxemia y progresión de la sintomatología respiratoria hasta una neumonía bilateral a pesar de que se aprecia analíticamente ya un declive en la carga viral al final de esta fase.

Conforme la respuesta inflamatoria del huésped progresa, aún con la disminución de la carga viral, el paciente presenta la tercera fase fisiopatológica, caracterizada por un proceso hiperinflamatorio con daño multiorgánico y un aumento desmedido de citoquinas, “la tormenta de citoquinas”.

Esta tormenta es parte de la respuesta inmunitaria, pues se trata de agente patógeno de reciente aparición y por tanto, existe una ausencia completa de memoria inmunitaria en la comunidad. En situaciones como esta, el sistema inmunológico recurre a la denominada inmunidad innata como primera línea de defensa.

Precisamente es la respuesta inmunológica excesiva y desregulada de esta primera línea defensiva la que puede ser responsable de una severa respuesta inmunológica como el síndrome de activación de macrófago (SAM) o linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH). Es un síndrome hiperinflamatorio, poco reconocido, que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica.

Se desencadena por infecciones virales y ocurre en 3.7-4.3% de los casos de sepsis. Se caracteriza clínicamente por fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia; la afectación pulmonar severa ocurre en aproximadamente 50%, conduce a edema pulmonar y daños en hígado, corazón y riñones. Los parámetros

de laboratorio que incluyen proteína C reactiva (PCR) muy elevada e hiperferritinemia son clave para el diagnóstico de SAM/HLH y están elevados en COVID-19 con neumonía.

Otras características como coagulopatía y función hepática anormal pueden ser evidentes, lo que sugiere un traslape con SAM/sHLH. La coagulación intravascular diseminada (CID) asociada con SAM/HLH presenta elevación del nivel de dímero D.

En resumen, en la fisiopatología del SAM se observa proliferación incontrolada de las células T y activación excesiva de los macrófagos e hipersecreción de citosinas proinflamatorias, IL-1 β , IL-6, IFN y factor de necrosis tumoral α (TNF α). Acompañando a la respuesta macrofágica descontrolada, se encuentra en estos pacientes una activación patológica de la trombina, observándose múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar hasta coagulación intravascular diseminada (CID) y en muchos casos la muerte.

Las medidas terapéuticas etiológicas contra SARS-CoV-2/COVID19 se encuentran entre la fisiopatología y la incertidumbre.

Por lo tanto y finalmente, si se aplican los preceptos fundamentales de la Atención Primaria a la Salud y la Epidemiología la forma, casi única, de disminuir el contagio es mantener una distancia razonable entre individuos y para lograrlo se deben suspender actividades esenciales de la vida humana como el trato entre familias, la educación, el trabajo, la dispersión y diversión, que indudablemente repercuten en el estado de ánimo y económico de la Nación y por ende de los individuos. Es así que, de forma figurativa, algunos moriremos de COVID19, otros de hambre y los menos afortunados, realmente, padeceremos síndromes depresivos, pero tendremos, también, la grave, grata, y noble tarea de levantar a la humanidad caída.

Dr. en C. Alberto E. Hardy Pérez
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma del Estado de México