



---

## Patofisiología

---

### Patofisiología del SARS-CoV-2

Esta semana se publica una revisión comprehensiva de la interacción del SARS-CoV-2 con el hospedero con minuciosidad en las características celulares del mismo.

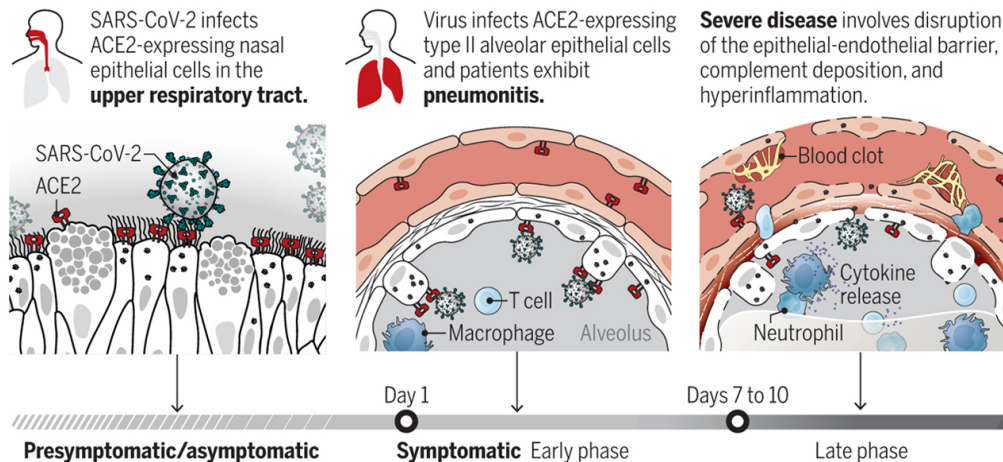
- Se han identificado otras proteínas que permiten la entrada de células SARS-CoV-2, incluida la neuropilina 1 (NRP1), un receptor que se une al motivo carboxilo terminal RXXR en la espiga que queda expuesta después de la escisión de la furina.
- La patología pulmonar en la enfermedad grave es diferente de la neumonitis anterior, con pérdida progresiva de integridad epitelial-endotelial, lesión del capilar septal y una marcada infiltración de neutrófilos, con depósito de complemento, depósito de antígeno viral intravascular y coagulación intravascular localizada.
- Alrededor del 80% de los pacientes con neumonitis por COVID-19 se recuperan sin tratamiento específico. Sin embargo, ~ 20% de los pacientes se deterioran, a menudo rápidamente, ~ 7 a 10 días después del inicio de los síntomas. Esto es cuando los pacientes ingresan con mayor frecuencia en el hospital, con empeoramiento de la fiebre, hipoxia, linfopenia, marcadores inflamatorios en aumento [proteína C reactiva (PCR), interleucina-1 (IL-1) e IL-6], coagulopatía y afectación cardiovascular. Alrededor del 25% de estos pacientes requerirán ventilación mecánica, lo que se asocia con una alta mortalidad (50 a 80%). La demografía de este grupo "en riesgo" se reproduce en muchos países: hombres mayores con hipertensión, diabetes y obesidad, así como una contribución de etnia menos bien definida.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Matheson, N; Lehner, P. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19?, Science 31 jul 2020

## Key phases of disease progression

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) binds to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Initial infection of cells in the upper respiratory tract may be asymptomatic, but these patients can still transmit the virus. For those who develop symptoms, up to 90% will have pneumonitis, caused by infection of cells in the lower respiratory tract. Some of these patients will progress to severe disease, with disruption of the epithelial-endothelial barrier, and multi-organ involvement.



## Secuelas de la COVID-19

- Los informes anecdóticos de recuperación sintomática prolongada después de COVID-19 están aumentando en la prensa popular.
- De los pacientes hospitalizados con COVID-19, el 87% tenía síntomas persistentes más de 2 meses después del inicio de la enfermedad, a pesar de la resolución de la infección viral. En un estudio en Italia analizando 143 pacientes hospitalizados previamente por COVID-19, evaluaron una media de 60 días después del inicio de los síntomas y 36 días después del alta hospitalaria. Esta cohorte de observación tenía una edad media de 56,5 años, el 37% eran mujeres y la duración media de la hospitalización fue de 13,5 días. Durante la hospitalización, el 73% tenía evidencia de neumonía intersticial, el 15% requirió ventilación no invasiva y el 5% recibió ventilación mecánica.
- En el examen físico e historia clínica, solo el 13% de los participantes informaron estar libres de síntomas; el 55% tenía 3 o más síntomas y el resto tenía 1 o 2 síntomas. Los síntomas más comunes fueron fatiga en el 53%, disnea en el 43%, dolor en las articulaciones en el 27% y dolor en el pecho en el 22%. En comparación con su calidad de vida anterior a COVID-19, el 44% informó que su calidad de vida era  $\geq 10$  puntos menor en una escala de 0 (peor salud) a 100 (mejor salud).<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Carfi A et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020 Jul 9, 2020

## Tratamiento

---

### Cloroquina In-vitro

- Utilizando células modificadas con expresión de TMPRSS2, una proteasa celular que activa el SARS-CoV-2 para ingresar a las células pulmonares, hacen que la infección por SARS-CoV-2 de las células vero sensibles a la cloroquina. En las mismas la cloroquina no bloquea la infección por SARS-CoV-2 de la línea celular pulmonar positiva TMPRSS2 Calu-3. Estos resultados indican que la cloroquina se dirige a una vía de activación viral que no es operativa en las células pulmonares y es poco probable que proteja contra la propagación del SARS-CoV-2 en y entre pacientes.
- Esto concluye que en células con características similares a las sensibles a la infección por SARS-CoV-2 la cloroquina no tiene ninguna función antiviral.<sup>3</sup>

### Prevención

---

Hace dos semanas en el informe #14 compartimos los hallazgos preliminares de la vacuna candidata mRNA-1273 de Moderna, en el informe #15 dimos seguimiento a esta vacuna y sus avances. En esta semana se reporta un artículo con la evaluación de la misma en primates no humanos.

- La vacunación de primates no humanos con ARNm-1273 indujo una actividad neutralizadora de SARS-CoV-2 robusta, protección rápida en las vías respiratorias superiores e inferiores, y sin cambios patológicos en el pulmón<sup>4</sup>.

Estudios previos de vacunas en primates no humanos con vacuna de vector de adenovirus recombinante derivado de chimpancé de Oxford (ChAdOX) o vacuna de ADN mostraron protección contra la replicación viral de las vías respiratorias inferiores y contra cambios patológicos en el pulmón después del desafío con aproximadamente 10<sup>6</sup> DICT50 (para la vacuna ChAdOX) 10 o 10<sup>4</sup> UFP (para la vacuna de ADN) de SARS-CoV-2. **Sin embargo, estos estudios no proporcionaron evidencia de una reducción de la replicación viral en el tejido nasal, lo que plantea dudas sobre si estas vacunas podrían afectar la transmisión del virus.** Por el contrario, este estudio mostró la prevención temprana de la replicación viral en las vías respiratorias superiores e inferiores después de una dosis desafío alta (aproximadamente  $8 \times 10^5$  UFP) con SARS-CoV-2.

---

<sup>3</sup> Hoffmann, M., Mösbauer, K., Hofmann-Winkler, H. *et al.* Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature* (2020).

<sup>4</sup> Corbett, K, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in non-human primates. *New Eng J of Med.* July 28, 2020.