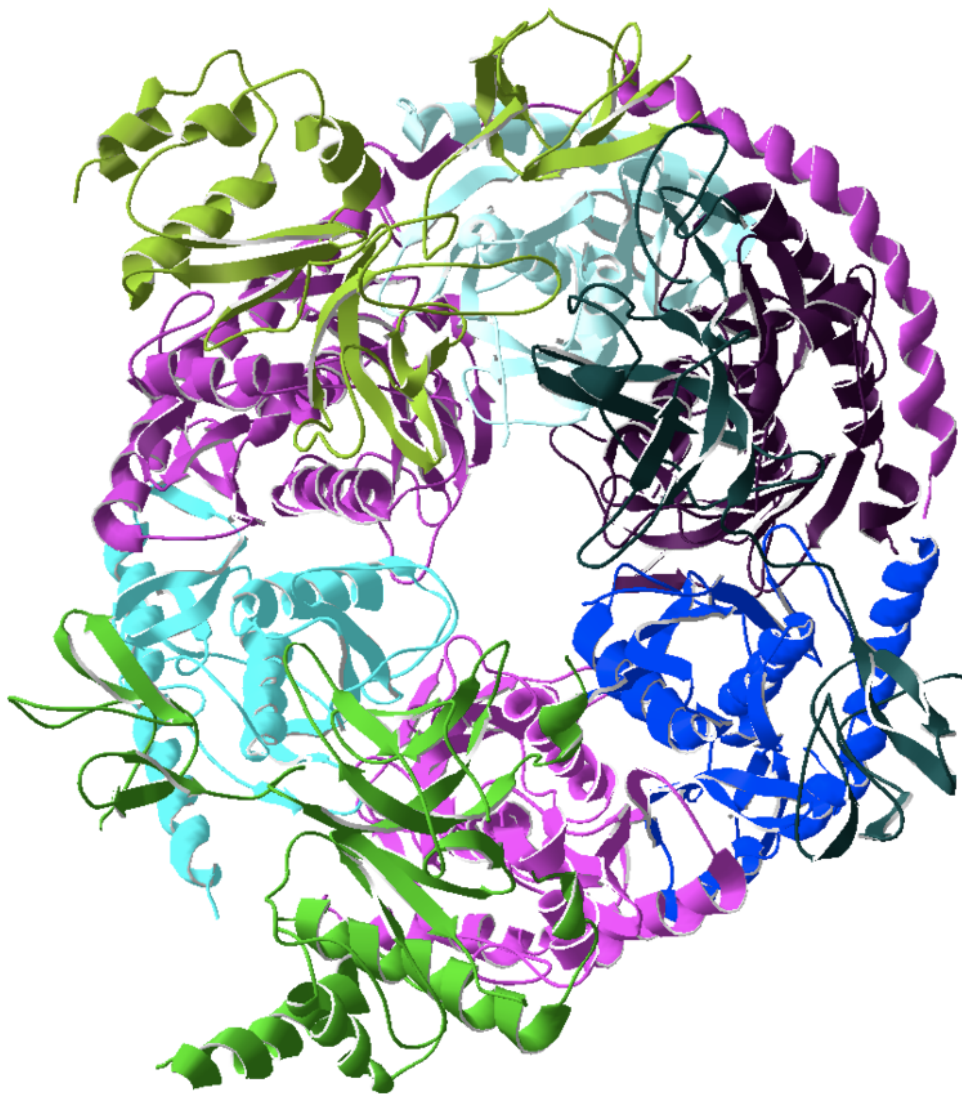


# Nuevas aproximaciones al Covid-19

**¿Se está abordando la enfermedad de manera correcta?**

---

14 de abril de 2020



## Enfermedad pulmonar inducida por hipoxia

Entre otras cuestiones, los respiradores podrían ser inútiles.

A continuación, os comparto un puzzle construido a partir de diferentes piezas científicas que podría estar muy cerca de la verdadera cara de la situación a la que nos estamos enfrentando. Por favor, juzguen por ustedes mismos y verifiquen la información que consideren necesaria.

1º) Conclusiones avaladas por el siguiente paper: **COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism.** (el enlace de la fuente podéis encontrarlo al final):

También el Dr. Hany Mahfouz expresó lo siguiente: “Después de tratar a cientos de pacientes en los EE. UU., consideró que COVID-19 podría no causar neumonía viral grave o SDRA (Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo), como se pensó inicialmente.”

Lo primero que observó fue que la mecánica pulmonar estaba intacta y el cumplimiento en el respirador mecánico parecía normal.

La nueva neumonía por coronavirus (COVID-19) es una infección respiratoria aguda infecciosa causada por este nuevo agente infeccioso. Es un virus de ARN que posee alta homología con la familia del coronavirus de murciélago.

En el estudio, se analizó el comportamiento del virus durante el acoplamiento molecular a la célula huésped. Los resultados mostraron que ciertas proteínas de superficie de este nuevo coronavirus pueden unirse al núcleo de porfirina de la hemoglobina [ORF8 y glicoproteína de superficie] y otras [orf1ab, ORF10 y ORF3a] **romper las cadenas beta de unión al grupo hemo**, desestabilizando así la estructura y generando acontecimientos desastrosos:

- Imposibilidad de transportar el oxígeno por la hemoglobina debido a la saturación de sus grupos de unión (metahemoglobinemia.) Este ataque causará que cada vez haya menos hemoglobina que pueda transportar oxígeno y dióxido de carbono. Por tanto, las células pulmonares sufrirán **hipoxia** y envenenamiento extremadamente intensos, además de una gran **inflamación** por la incapacidad de intercambio de gases (lo que explica las opacidades bilaterales de vidrio esmerilado observadas en la TC de tórax de estos pacientes), y fallo multiorgánico.
- Al romperse los enlaces del núcleo porfirínico de la hemoglobina, se produce una liberación del grupo Hemo, con lo que se vierte Fe libre al exterior que resulta altamente tóxico.

- El infiltrado en la radiografía y TC es causado por el estrés de la acumulación del hemo extraído por el virus en los alvéolos que causa **neumonitis química**, no neumonía viral.

De lo anterior se explican ciertos valores alterados en la bioquímica sanguínea de pacientes infectados por Covi-19, como son por ejemplo elevados niveles de:

- \* Bilirrubina: por excesiva metabolización de hemoglobina y grupos hemo, así como por daño hepático debido a la toxicidad por dicho hierro libre.
- \* Hemoglobina: excesiva producción de hemoglobina, ya que al no llegar oxígeno a las células, se provoca su correspondiente demanda y síntesis de novo.
- \* Ferritina: es la proteína encargada de transportar el hierro en la sangre. A mayor cantidad de hierro en sangre, mayores niveles de su transportador.
- \* Transaminasas: puede deberse a una infección viral directa de los hepatocitos o a una sobrecarga de hierro.

Como este virus depende de la porfirina, por eso es más peligroso en **personas con la hemoglobina glicosilada**, como los diabéticos o los pacientes mayores.

Esto explicaría también por qué tiene un **efecto casi nulo o poco perceptible en niños y jóvenes**. La presión a la cual la hemoglobina se encuentra saturada en un 50% (p50) muestra la afinidad de distintos tipos de hemoglobina respecto al oxígeno. En la HbA (hemoglobina adulta), la p50 es a 26 mmHg, mientras que la HbF (hemoglobina fetal) tiene el p50 a 20 mm de Hg. Esta diferencia en la afinidad relativa por el O<sub>2</sub> permite a la HbF extraer dioxígeno de la HbA de la sangre placentaria de la madre para que el feto la utilice. Después del nacimiento, la HbF va siendo reemplazada por la HbA.

El Covid-19 induce una condición similar al “mal de altura”, la metahemoglobinemia y el envenenamiento por monóxido de carbono. El oxígeno hiperbárico y la transfusión de sangre podrían ayudar temporalmente.

El análisis de estos hallazgos también podría explicar por qué funcionan la hidroxiclороquina y el flaviprivir, al inhibir la unión de la proteína de la cubierta del virus a la molécula del anillo de porfirina. Concretamente, la **cloroquina** como medicamento antipalúdico, protege la hemoglobina de la invasión del Plasmodium (parásito de la malaria), de forma análoga a lo que hace en este caso, protegiendo la Hb contra la invasión del virus.

Por otro lado, los protocolos de ventilación mecánica para el SDRA podrían estar causando una lesión pulmonar inducida en lugar de tratar la afección.

Fuentes del estudio en chemrxiv:  
[vs3-eu-west-1.amazonaws.com/pstorage-chemrxiv-899408398289/22254453/cov](https://vs3-eu-west-1.amazonaws.com/pstorage-chemrxiv-899408398289/22254453/cov)

**Tabla 3.** Parámetros hematológicos y bioquímicos de los casos de COVID-19 y su utilidad como posibles marcadores de gravedad y/o mortalidad

Marcador	Wu <sup>1</sup> n=201	Cao n=128	Huang n=41	Guan <sup>2</sup> n=1099	Tabata n=104	Ma n=84	Zhao <sup>3</sup>	Ruan n=150
Anemia			NS			AS	NS	NS
Leucocitosis	AS	AS	AS	AS		NS	AS	AS
Neutrofilia	AS		AS			AS	AS	
Linfopenia	AS	AS	AS	AS	AS	AS	AS	AS
Trombopenia	NS	AS	NS	AS	NS	NS	AS	AS
↑Linfocitos T CD3	AS					NS		
↑Linfocitos T CD4	AS					NS		
↑PCR	AS	AS		AS	NS	AS	AS	AS
↑VSG	NS					AS	NS	
↑Interleuquina 6	AS					AS		AS
↑Ferritina sérica	AS					AS	NS	AS
↑Procalcitonina			AS	AS		AS	AS	
↑TP	AS		AS			NS	NS	
↑Dímero-D	AS		AS	AS		AS	AS	
↑Troponina c			AS			NS	AS	AS
↑Mioglobina						AS	AS	AS
↑CPK-MB	AS					NS		
↓Albúmina	AS		AS				AS	AS
↓Prealbúmina	AS					AS		
↑ALT	AS	NS	AS	AS	NS	NS	AS	NS
↑AST	AS	NS	NS	AS	AS	AS	AS	NS
↑Bilirrubina total	AS		AS	NS			NS	AS
↑Creatinina	NS	NS	NS	AS		NS	NS	AS
↑CK			NS	NS		AS	NS <sup>4</sup>	NS
↑HBD	AS					AS		
↑LDH	AS		AS	AS	NS	AS	AS	NS
↑BUN		NS				NS	NS	AS

AS: asociación significativa; NS: no asociación significativa; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación TP: tiempo de protrombina; Troponina c (cardiaca); CPK-m: Creatinina fosfoquinasa miocárdica; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CK: creatinina quinasa; HBD: α-hidroxibutirato deshidrogenasa LDH: deshidrogenasa láctica; BUN: nitrógeno ureico en sangre <sup>1</sup>Los casos graves tenían síndrome de distrés respiratorio agudo; <sup>2</sup>La asociación se calculó de a partir de los datos facilitados en la publicación <sup>3</sup>Metaanálisis <sup>4</sup>niveles de CK más bajos

Fuentes: Wu (108); Cao (109); Huang (80); Guan (25); Tabata (110); Ma (111); Zhao (112); Ruan(113)

## Covid-19: ¿Virus o exosoma?

Primero, se creyó que los exosomas eran únicamente un medio para la comunicación celular y el transporte macromolecular intercelular. En segundo lugar, durante la última década, los exosomas han jugado un papel importante en la transmisión de proteínas, lípidos, ARN y ADN, y han sido la causa de muchas enfermedades. En tercer lugar, los exosomas tienen una estructura de membrana de bicapa lipídica, de modo que pueden dirigirse a células o tejidos específicos. En particular, los exosomas desencadenan las reacciones moleculares necesarias en los órganos receptores: **inflamación, angiogénesis**, etc.

Del mismo modo que la mayoría de las células humanas sanas, si no todas, liberan exosomas, también los liberan las células no saludables, bajo estrés o patológicas. De ello se desprende que el contenido de los exosomas liberados por dichas células reflejará tal estado no saludable, con estrés o patológico. De hecho, las biopsias líquidas han confirmado que los exosomas circulantes de pacientes con ciertas enfermedades pueden contener proteínas aberrantes y **ácidos nucleicos patógenos**. Incluso se ha demostrado que estos estados se transmiten de organismo a organismo tras una transfusión de exosomas.

Las macromoléculas constituyentes que se encuentran en el interior de los exosomas cambian durante la transición de la salud a la enfermedad para reflejar la homeostasis alterada por la carga patológica. El número de exosomas liberados aumenta en lo que podría ser un intento de señalar el estado de sufrimiento celular a las células vecinas. Por lo tanto, aislar y caracterizar exosomas de células y tejidos de una patología conocida puede arrojar luz no sólo sobre la función celular de esos mensajeros celulares, sino también sobre la identidad de posibles objetivos terapéuticos que anteriormente no estaban definidos. Puede usarse la reacción en cadena de la polimerasa (**PCR**) para caracterizar el componente de ácidos nucleicos de los exosomas.

El complejo exosómico es el antígeno de los autoanticuerpos responsables de diversas enfermedades autoinmunes. Estos **autoanticuerpos** se encuentran principalmente en personas que sufren el síndrome de solapamiento PM-Scl, una enfermedad autoinmune en que los pacientes sufren una **esclerodermia** de base acompañada o bien de polimiositis o bien de dermatomiositis (causa también debilidad muscular y además un **sarpullido en la piel**.) Los autoanticuerpos se pueden detectar en el suero de los pacientes mediante diversos ensayos.



El virus **Covid-19** mantiene una estrecha **homología** con la estructura típica **exosómica**: cubierta lipoproteica, contenido genético basado en ARN. Y un comportamiento infeccioso capaz de generar una respuesta inflamatoria e inmune desproporcionadas, muy similares a las de enfermedades autoinmunes causadas por exosomas.

Por eso, en pacientes con Covid-19 está funcionando el tratamiento sintomático similar al tratamiento de cada enfermedad autoinmune por separado, lo que supone la administración de **fármacos inmunomoduladores**.

## Interacción del virus con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

El virus Covid-19 **penetra en la célula** empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (**ACE2** por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en **el riñón, los pulmones y el corazón**. La función de la ACE2 es la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Son todos efectos, por tanto, que reducen la tensión arterial, contrarregulando la acción de la Angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA y la sobreexpresión del ACE2 protege frente al mismo. Por el contrario, la enzima convertidora de la Angiotensina (ACE), que transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados. Y el nivel de Angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la **inhibición de la ACE2** por parte del virus. Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003.

## Interacción del virus con el sistema inmunitario

Se ha observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con **COVID-19 grave**. Esta observación, junto con otros parámetros clínicos asociados a casos graves como linfopenia ha llevado a hipotetizar que un subgrupo de pacientes de COVID-19 puede sufrir un **síndrome de liberación de citoquinas**. El síndrome de liberación de citoquinas (CRS por sus siglas en inglés),

también denominado tormenta de citoquinas, es un síndrome causado por una **respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas**. Las citoquinas son proteínas solubles que actúan sobre las células del sistema inmune y que regulan la activación, proliferación y reclutamiento celular. El CRS se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias.