



**Universidad de Valparaíso.
Escuela de Kinesiología.
Facultad de Medicina.**

**FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO INDUCIDO POR SARS-CoV-2:
REVISIÓN NARRATIVA.**

**SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO/A EN KINESIOLOGÍA.**

**AUTORES: MARTÍN ARRUÉ VERGARA.
FRANCISCA HERNÁNDEZ DÍAZ.
VICENTE MATURANA ARIAS.
MARIAN ZAMORANO TAPIA.**

**PROFESORA GUÍA: MARÍA IGNACIA GROSSI BAGNARA
Klga, Mg.**

**Escuela de Kinesiología
Facultad de Medicina
Universidad de Valparaíso**

**Valparaíso-Chile
2020**



**Universidad de Valparaíso.
Escuela de Kinesiología.
Facultad de Medicina.**

**FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO INDUCIDO POR SARS-CoV-2:
REVISIÓN NARRATIVA.**

**SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO/A EN KINESIOLOGÍA.**

**AUTORES: MARTÍN ARRUÉ VERGARA.
FRANCISCA HERNÁNDEZ DÍAZ.
VICENTE MATURANA ARIAS.
MARIAN ZAMORANO TAPIA.**

**PROFESORA GUÍA: MARÍA IGNACIA GROSSI BAGNARA
Klga, Mg.**

**Escuela de Kinesiología
Facultad de Medicina
Universidad de Valparaíso**

**Valparaíso-Chile
2020**

Dedicado a todos los trabajadores y trabajadoras de servicios sanitarios,
quienes, a causa de la pandemia, han perdido la vida en servicio.

Agradecimientos a los docentes María Ignacia, Karinna y Juan Cristian, quienes han puesto su conocimiento y disposición en la realización de este escrito.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	vi
ABSTRACT.....	ix
I. INTRODUCCIÓN	11
II. METODOLOGÍA.....	26
III. DESARROLLO.....	27
III a. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2	27
III b. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema respiratorio.....	29
III c. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema inmune y células endoteliales.....	33
III d. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema cardiovascular.	37
III e. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema gastrointestinal y hepático.	41
III f. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema nervioso.....	46
III g. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema renal.....	51
IV. DISCUSIÓN	56
V. CONCLUSIONES.....	80
VI. BIBLIOGRAFÍA	83

ABREVIATURAS.

ACV: accidente cerebro vascular.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ALT: alanina transferasa.

ARN: ácido ribonucleico.

AST: aspartato transaminasa.

CCL: *chemokine ligand*.

CD4: *cluster of differentiation 4*.

CD8: *cluster of differentiation 8*.

CE: células endoteliales.

CID: coagulación intravascular diseminada.

COVID-19: *coronavirus disease 2019*.

CVRS: calidad de vida relacionada a la salud.

CXCL: *CXC chemokine ligand*.

DM: diabetes mellitus.

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4.

ECA: enzima convertidora de angiotensina.

ECG: electrocardiograma.

EV: endovenoso.

FGF: *fibroblast growth factor*.

Fio2: fracción inspirada de oxígeno.

FMI: fondo monetario internacional.

FSS-UCI: *functional status score intensive care unit*.

G-CSF: *granulocyte colony-stimulating factor*.

GGO: *ground glass opacity*.

GM-CSF: *granulocyte macrophage colony stimulating factor*.

HTA: hipertensión arterial.

IFN- γ : interferón.

IL: *interleukin*.

INE: instituto nacional de estadísticas.

IOT: intubación orotraqueal.

IP: *interferon induced protein*.

IRA: insuficiencia renal aguda.

MCP: *monocyte chemoattractant protein*.

MERS-CoV: *middle east respiratory syndrome coronavirus*.

MIP: *macrophage inflammatory protein*.

OMS: organización mundial de la salud.

PCR: *polymerase chain reaction*.

PDGF: *platelet derived growth factor*.

PEEP: *positive end-expiratory pressure*.

RAAS: renina angiotensina aldosterona.

SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*.

SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo.

SGB: síndrome guillain barré.

SNC: sistema nervioso central.

SNP: sistema nervioso periférico.

SRC: síndrome de liberación de citoquinas.

TAC: tomografía axial computarizada.

TEPT: trastorno de estrés post traumático.

TGF- β : *transforming growth factor*.

TH: *T helper*.

TLR: *toll-like receptor*.

TMPRSS2: *transmembrane protease serine 2*.

TNF- α : *tumour necrosis factor*.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

UPC: unidad de paciente crítico.

V/Q: ventilación-perfusión.

VEGF: *vascular endothelial growth factor*.

VM: ventilación mecánica.

VO: vía oral.

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO INDUCIDO POR SARS-COV-2: REVISIÓN

NARRATIVA.

Arrué M., Hernández F., Maturana V., Zamorano M.

Palabras clave: Pathophysiology, COVID 19, SARS-CoV-2, Disease.

ABSTRACT

In order to globally describe the pathophysiology of the damage of the SARS-CoV-2 virus in the human organism, a narrative review was carried out using the keywords Pathophysiology, COVID 19, SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV in the Google Scholar search engines, PubMed and ScienceDirect. Research published in a period of less than 10 years, containing pertinent information, was used to describe the mechanism of infection and the pathophysiology of damage induced by SARS-CoV-2 in the different systems of the human organism. Thanks to the genetic similarity that this virus has with its predecessors SARS-CoV-1 and MERS-CoV and current clinical evidence, the mechanism of damage manifested, in most cases, in the respiratory system as ARDS has been elucidated product of an immune alteration called “cytokine storm”, which produces phenomena of immune hyperactivity and inflammation at the level of the lung parenchyma, in reduction of respiratory function, however, the evidence shows the high prevalence of extrapulmonary signs and symptoms that can aggravate the base picture, which shows a multisystemic infection capacity that can reach a large number of systems such as the immune, cardiovascular, gastrointestinal, liver, nervous and kidney, producing manifestations of an inflammatory nature and immune dysregulation, which can culminate in the development of coagulopathies, multi-organ failure and death. The possible long-term sequelae should continue to be investigated in the patient recovered from the SARS-CoV-2 infection that may imply a functional deterioration or decrease in the quality of life, in order to avoid permanent or significant deterioration, performing appropriate therapeutic interventions.

Con el objetivo de describir globalmente la fisiopatología del daño del virus SARS-CoV-2 en el organismo humano, se realizó una revisión narrativa a partir de las

palabras claves *Pathophysiology*, *COVID 19*, *SARS-CoV-2*, *SARS-CoV-1* y *MERS-CoV* en los buscadores *Google Scholar*, *PubMed* y *Science Direct*, se utilizaron investigaciones publicadas en un período menor a 10 años, que contienen información atinente para describir el mecanismo de infección y la fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en los diferentes sistemas del organismo humano. Gracias a la similitud genética que posee este virus con sus antecesores SARS-CoV-1 y MERS-CoV y la evidencia clínica actual, se ha dilucidado el mecanismo de daño manifestado, en la mayoría de los casos, en el sistema respiratorio como SDRA, producto de una alteración inmune denominada “tormenta de citoquinas”, que produce fenómenos de hiperactividad inmune e inflamación a nivel del parénquima pulmonar, en merma de la función respiratoria, sin embargo, la evidencia muestra la alta prevalencia de signos y síntomas extrapulmonares que pueden agravar el cuadro de base, lo que evidencia una capacidad de infección multisistémica que puede alcanzar un gran número de sistemas como el inmune, cardiovascular, gastrointestinal-hepático, nervioso y renal produciendo manifestaciones de carácter inflamatorio y desregulación inmune, que pueden culminar en el desarrollo de coagulopatías, falla multiorgánica y muerte. Se debe continuar investigando las posibles secuelas a largo plazo en el paciente recuperado de la infección por SARS-CoV-2 que puedan implicar un deterioro funcional o disminución de la calidad de vida, en pos de evitar deterioro permanente o significativo, realizando intervenciones terapéuticas atinentes.

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente existe abundante y variada información acerca del COVID-19 y su fisiopatología, el objetivo general de esta revisión es describir la fisiopatología más actualizada del daño inducido por el virus SARS-CoV-2, el objetivo específico es describir las implicancias que tiene el virus en los diferentes sistemas del organismo humano, describir brevemente los medicamentos y tratamientos que se utilizan actualmente, comparar la fisiopatología que se conoce actualmente de los virus SARS-CoV y MERS-CoV con la encontrada sobre el SARS-CoV-2 y encontrar problemas kinésicos asociados a estas manifestaciones.

El SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) es un virus de origen zoonótico, miembro de la familia de los Beta coronavirus, se detectó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, la patología que desarrolla es conocida mundialmente como la enfermedad infecciosa denominada COVID-19 (del inglés *coronavirus disease*). Sus brotes se han producido a lo largo de los continentes, por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha declarado pandemia mundial desde el 11 de marzo de 2020 (Minsal, 2020).

Del agente infeccioso, sabe que los coronavirus están agrupados en dos familias; coronavirus y torovirus, dentro de este estudio es de interés la primera mencionada, la cual se subdivide en coronavirus de subtipo alpha y betacoronavirus (que infectan solo mamíferos), y gamma y deltacoronavirus (que infectan a mamíferos y aves) (*Felsenstein et. al, 2020*). El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los betacoronavirus (familia B), es un virus de tipo ARN, con un diámetro entre 60-100 nm. Orenes-Piñero indica que las vías de contagio de este virus son por transmisión aérea, a través gotitas provenientes de la saliva o el sistema respiratorio o por contacto con alguna superficie donde este virus sea viable (como el plástico o el acero inoxidable) y por contacto directo con mucosa oral, nasal y conjuntiva, además, se han detectado muestras del virus en orina y heces, por lo que un posible método de transmisión factible podría ser el fecal-oral. Este virus comparte un 79,5% y 50% de identidad en la secuencia con respecto a sus antecesoros, SARS-CoV-1 y MERS-CoV respectivamente, lo que permite tener un mayor conocimiento del posible comportamiento del SARS-CoV-2 (*Jin et. al, 2020*). El virus MERS-CoV se relaciona con el síndrome respiratorio del medio oriente, fue detectado por primera vez en el año 2012 y se vincula la infección a los dromedarios (camellos), ya que son un amplio reservorio de este virus y su transmisión podría relacionarse con el contacto directo o indirecto con dromedarios infectados, no se transmite fácil de persona a persona, este virus infecta y se replica en las células epiteliales de las vías aéreas respiratorias humanas, en ese lugar interactúa con el receptor dipeptidil peptidasa-4 (DPP4)

del huésped, los cuales están presentes en la superficie epitelial de diversos órganos humanos, como pulmones, riñones, hígado, médula ósea, intestinos y el timo, incluso en estudios in vitro, se encontraron antígenos del MERS-CoV en macrófagos alveolares, células fagocíticas del sistema inmune innato, que ayudan a la eliminación de sustancias patógenas por la liberación de citoquinas y quimiocinas para mantener la homeostasis de los tejidos, los macrófagos infectados contribuyen al desarrollo de la sintomatología de la enfermedad pues, el virus MERS- CoV, puede replicarse dentro de los macrófagos y así vencer al sistema inmunitario del huésped, permitiendo que estas células actúen como reservorios y medios de transporte del virus, ayudando a replicarse y diseminarse a nivel sistémico. Su infección en el sistema respiratorio es principalmente en el neumocito tipo 1 y tipo 2, células endoteliales y en células epiteliales bronquiales no ciliadas, su receptor es más abundante en las células epiteliales de las vías respiratorias inferiores y alvéolos, tiene una menor expresión en las vías aéreas de conducción superior y cavidad nasal. La infección de las células epiteliales induce liberación de quimiocinas y citoquinas por parte de los macrófagos y estos mediadores causan cambios inflamatorios y lesiones en los tejidos a través de la infiltración de células inmunes en el tracto respiratorio inferior, generalmente hasta producir neumonía con una alta infiltración de neutrófilos y macrófagos (*Choudhry, et. al, 2019*). Además del macrófago, se ha logrado demostrar que este virus tiene la capacidad de infectar otras células inmunes, como células T y células dendríticas. Esto conduce a una gran producción de citoquinas y

quimiocinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-6, CXCL-10, CCL-2, CCL-3, CCL-5 e IL-8. Esta infección e infiltración de células inmunes en el tracto respiratorio inferior (principalmente) dan como resultado apoptosis mediada por una combinación de vías de apoptosis intrínsecas y extrínsecas (*Liu, et. al, 2020*). Los síntomas del MERS varían desde pacientes asintomáticos, cuadros leves, severos e incluso la muerte por alteraciones respiratorias, en algunos casos se presentaron pacientes con afecciones gastrointestinales como diarrea. La OMS identificó 956 casos positivos hasta el 23 de enero del 2015, de las cuales se registran 351 muertes (*Rha, et. al, 2015*).

El virus SARS-CoV-1, causante de una epidemia en el año 2002, fue responsable de aproximadamente 800 muertes en el mundo, con una tasa de mortalidad del 10%. La patogenia del SARS-CoV-1 está asociado al aumento de infiltración de monocitos, macrófagos y neutrófilos en el aparato respiratorio y con ello, los niveles elevados de citoquinas y quimiocinas inflamatorias en el parénquima pulmonar, generando la llamada “tormenta de citoquinas”. Se ha visto que hay niveles aumentados de citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ , TGF- β y quimiocinas tales como, CCL2, CXCL9, CXCL10 y la IL-8. Además de esto, se cree que la inducción temprana de CXCL10 e IL-2 así como la hiperproducción posterior de IL-6 contribuyen a los procesos inmunopatológicos involucrados en la lesión pulmonar. Está demostrado que la infección por SARS-CoV-1 provocan una expresión retrasada de IFN tipo I. Esta expresión se acompañó de una amplia

replicación del virus, y se promueve la acumulación de monocitos/macrófagos inflamatorios, que conlleva a un aumento de citoquinas y quimiocinas pulmonares con un aumento en la respuesta de células T específicas del virus (*Liu, et. al, 2020*). Para determinar el daño por SARS-CoV-1 se requirieron muestras histológicas que mostraron enfermedad bronquiolar con necrosis de células del epitelio respiratorio, pérdida de cilios, metaplasia escamosa y depósitos de fibrina intrabronquial, que resulta con una manifestación clínica de neumonía atípica, tos seca, fiebre persistente, disnea progresiva y en algunos casos deterioro abrupto de la función pulmonar, por lesiones patológicas que incluyen exudación inflamatoria en los alvéolos y tejido intersticial con hiperplasia de tejido fibroso. (*Sims et. al, 2008*).

Los virus MERS-CoV, SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 son de origen zoonótico y tienen un reservorio natural en los murciélagos, existen hipótesis que indican que la infección en humanos ocurrió a través de huéspedes intermediarios como los camellos y dromedarios (MERS), la civeta de palmera enmascarada o paguma (SARS), y el pangolín (SARS-CoV-2). Se debe suponer que la proximidad de estos intermediarios en mercados de animales exóticos facilita eventos de recombinación y aparición de nuevos virus que pueden ser patógenos a los humanos (*Wu et. al, 2020*).

El comportamiento epidemiológico del COVID-19, con fecha 1 de diciembre de 2020, reporta a nivel internacional más de 260 países que poseen casos activos de COVID-19, con un total de 63.556.040 casos confirmados y 1.474.643 fallecimientos (OMSe, 2020). A la fecha, Estados Unidos es el país con más casos y muertes (13.693.774 y 269.234 respectivamente) seguido por India (9.462.809 y 137.621 respectivamente), Chile es uno de los países con más infectados por millón de habitantes, superando a los dos países anteriores, además de Italia, Francia y España (*European Centre for Disease Prevention and Control, 2020*). En China, de los 2.087 pacientes críticos reportados, un 49% falleció de COVID-19, en Washington (E.E.U.U.) hay un 67% de mortalidad en paciente crítico, lo cual se correlaciona con los altos índices de mortalidad y letalidad que tiene esta enfermedad emergente (*Phua et. al, 2020*).

En Chile el COVID-19 es una enfermedad de notificación obligatoria debido a su carácter infeccioso. Al ser una enfermedad en progreso, los datos van variando a medida que pasan los días; al día 1 de diciembre se presentan 547.233 pacientes contagiados confirmados, con una tasa de incidencia acumulada de la enfermedad de 3.197,4/100.000 hab, la tasa de mortalidad acumulada es de 104,8/100.000 hab y la letalidad es de 3,3%. Actualmente la región Metropolitana de Santiago es la que cuenta con el mayor número de casos y muertes, seguida por la región del Bío-Bío y la región de Valparaíso. La mediana de edad de los afectados es de 38 años, donde el 6,57% corresponden a menores de 15 años,

el 24,41% a personas de 15- 29 años, el 29,46% a personas de 30-44 años, el 28,6% a personas de 45-64 años, mientras que el 10,94% restante a adultos de 65 y más años (*Minsal, 2020*).

El diagnóstico clínico de COVID-19 se basa principalmente en la historia epidemiológica, los signos clínicos presentes y exámenes de confirmación diagnóstica. Relacionado a la historia epidemiológica se encuentran pacientes que hayan viajado o residido en un lugar geográfico de transmisión del virus o contacto con casos COVID-19 (+); dentro de los aspectos semiológicos más frecuentes está la fiebre, disnea, tos, se puede presentar también con menos frecuencia cefalea, mialgia, odinofagia, taquipnea, dolor torácico o abdominal, diarrea, anosmia, ageusia o cianosis (*Minsal, 2020*), muchas veces los signos y síntomas de los pacientes son atípicos o incluso inexistentes (pacientes asintomáticos) por lo que es necesario recurrir a los exámenes complementarios de confirmación diagnóstica, entre ellos encontramos la tomografía axial computarizada (TAC), test de ELISA, hemocultivo, entre otros, sin embargo, el único examen que da certeza y confirmación diagnóstica es la prueba de detección de ácidos nucleicos o PCR (reacción en cadena de la polimerasa), esta última permite amplificar pequeños fragmentos de ADN complementarios al ARN del virus, para identificar si está replicándose e infectando, la muestra ideal se obtiene a través de una muestra de esputo o aspirados endotraqueales del tracto inferior, ya que muestras del tracto superior pueden dar muestras falsas

negativas, sin embargo, la principal estrategia utilizada actualmente para la obtención de muestras es a través del uso tórulas algodónosas introducidas en la naso y orofaringe (OMS, 2020).

Dentro de la evolución del paciente portador de COVID-19, se ha estudiado el desarrollo de 5 posibles etapas: paciente asintomático, con síntomas leves - moderados, con síntomas severos, paciente crítico y muerte; diversos estudios demuestran que esta patología afecta de manera más severa a los adultos mayores, personas inmunodeprimidas y/o que tengan alguna comorbilidad de base como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades renales, enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, etc. (Wu et. al, 2020). En Chile, cuando una persona es diagnosticada con SARS-CoV-2 sin manifestaciones clínicas severas, se le indica un distanciamiento social de 14 días, los que debe pasar en su domicilio a menos que la gravedad de sus síntomas requiera hospitalización, de lo contrario, se le indica manejo farmacológico de los síntomas, alimentación e hidratación adecuada y reposo relativo en cama, la condición patológica de salud y la conducta sedentaria conlleva a pérdida de masa muscular y disminución de la tolerancia al esfuerzo, lo que predispone al agravamiento y desarrollo de ciertas patologías (Ibarra et. al, 2017). Los pacientes críticos generalmente son adultos mayores y/o con alguna comorbilidad antes mencionada y de síntomas comunes, en comparación a los no críticos. El tiempo de inicio de los síntomas hasta la

hipoxemia grave y el ingreso a UCI es de aproximadamente 7 a 12 días y muchos de estos pacientes presentan opacidades bilaterales en las radiografías y TAC de tórax, y arritmias (44%), las complicaciones más comunes de COVID-19 son hipoxemia aguda e hipercapnia severa por síndrome de distrés respiratorio agudo SDRA (60-70%), shock séptico (30%), disfunción miocárdica (20-30%), lesión renal aguda (10-30%), mientras que el 53% de las muertes en UCI son por insuficiencia respiratoria (*Phua et. al, 2020*). Debido a la respuesta inflamatoria, la vasodilatación sistémica disminuye el volumen sanguíneo efectivo y la resistencia vascular periférica, lo que puede conducir a hipotensión, tasa de perfusión cardíaca reducida, insuficiencia multiorgánica y/o shock séptico (*Vallamkondu et.al, 2020*). Se han visto complicaciones menos frecuentes como hipovolemia secundaria a posible anorexia, vómitos y diarrea, se sugiere para estas alteraciones la administración de líquidos, teniendo precaución con la alta incidencia de disfunción miocárdica asociada, evaluando previamente las concentraciones de troponina I, péptido natriurético auricular y resultados de ecocardiografía, también se recomiendan vasopresores e inotrópicos positivos (*Phua et. al, 2020*), en caso de ser necesaria la utilización de un PEEP (presión positiva al final de la espiración asociado a ventilación mecánica) cuando el paciente no presenta SDRA, se debe limitar a 8-10 cmH₂O, ya que valores mayores podrían disminuir la compliance pulmonar e impactar la función cardíaca, mientras que, si el paciente presenta SDRA, podrían utilizarse valores

entre 14-15 cmH₂O, siempre observando el comportamiento cardíaco (*Gattinoni et. al, 2020*).

El abordaje de soporte respiratorio debe ser escalonado en función de las necesidades clínicas de los pacientes, para el manejo inicial de un paciente con SDRA se sugiere el uso de oxigenoterapia convencional a distintas concentraciones para cualquier paciente UCI que sature un valor menor al 94% a FiO₂ ambiental. Para pacientes con SDRA leve o casos menos graves minuciosamente seleccionados, se sugiere oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo, ya que reduce el riesgo de intubación y mortalidad, por el contrario, se asocia a mayor riesgo de mortalidad en pacientes con SDRA moderado-grave (*Phua et. al, 2020*). Aquellos casos que no hayan mostrado cambios significativos a las intervenciones anteriormente descritas serán clasificados como SDRA moderado - grave, para los cuales la ventilación mecánica invasiva es la medida terapéutica adecuada de soporte vital para mantener su función respiratoria. La intubación orotraqueal (IOT) es el procedimiento a través del cual se instala un tubo estéril hacia el interior de la tráquea desde la cavidad oral, el cual permite la llegada del flujo de aire hacia el árbol bronquial y los alvéolos, su instalación y posicionamiento requiere que el paciente se encuentre anestesiado y vasta habilidad del equipo de salud (*Phua et. al, 2020*). Junto con la ventilación mecánica, se sugiere realizar diversos posicionamientos para favorecer la oxigenación en diferentes zonas del pulmón, colocando al paciente generalmente

en decúbito prono para que zonas del pulmón que se encuentran en shunt (áreas sin ventilación) puedan ventilar. El posicionamiento en prono se utiliza desde la década del 70' en pacientes que cursan con SDRA e hipoxemia grave, el sustento fisiológico de este posicionamiento indica que la posición prona favorece la distribución del volumen corriente en todas las áreas del pulmón, ya que la presión pleural ejercida pierde su gradiente vertical y se vuelve horizontal, favoreciendo la ventilación en las zonas más dorsales del pulmón, además, el posicionamiento en prono disminuye el peso ejercido por el corazón y el abdomen sobre la cavidad torácica, lo que favorece la ventilación de las regiones dorso caudales. Además, la suspensión de una mayor cantidad de tejido desde la cavidad torácica produce una distribución más homogénea de las presiones pleurales en todo el pulmón, lo cual reduce la tensión anormal y el desarrollo de estrés. Se cree que estos efectos fisiológicos mejoran la severidad y el desarrollo de lesión pulmonar inducida por la VM y puede explicar en parte por qué el posicionamiento en decúbito prono reduce la mortalidad en el SDRA grave. Más de cuarenta años de ensayos clínicos han demostrado a través de evidencia científica consistente una mejora en relación a la hipoxia en aproximadamente un 70% de los sujetos con SDRA (*Kallet R. H, 2015*).

El tratamiento farmacológico en el paciente con COVID-19 va a depender del estado de gravedad del paciente y su edad (pediátrico o adulto), en el área pediátrica se administra Oseltamivir (antiviral selectivo contra la gripe) hasta

descartar influenza, antibioterapia con elementos de sobreinfección bacteriana con Cefalosporinas de 3ra generación, Hidroxicloroquina oral por 5 - 10 días con dosis de 5mg/kg/dosis cada 12 horas el primer día por 2 dosis, dosis de mantención a partir de la de la tercera dosis de 3 mg/kg/dosis cada 12 horas, con una dosis máxima de 400 mg cada 12 horas el primer día por 2 dosis, luego 200 mg cada 12 horas, considerar Azitromicina en pacientes que requieren UCI y que no tengan contraindicaciones de efectos adversos graves. Es necesario corregir la hipokalemia y la hipomagnesemia, realizar control electrocardiográfico riguroso en busca de arritmias posibles, en especial en pacientes con antecedentes. Se recomiendan corticoides cuando se está cursando con SDRA, inmunoglobulina en casos graves, con precaución con la sobrecarga de volumen. Se puede utilizar Lopinavir/Ritonavir (antirretrovirales), sin embargo, no se tiene un sustento científico de peso sobre su eficacia en estos casos. El Tocilizumab (potente antiinflamatorio) se podría agregar en pacientes graves, con desregulación de la respuesta inflamatoria o con sospecha de Síndrome Hemofagocítico, las dosis dependerán del peso en kg. del paciente, siendo 12 mg/kg/dosis endovenosa (EV) cuando el peso es <30 Kg y 8 mg/Kg/dosis EV cuando el peso es ≥30 Kg, con una dosis máxima de 600 mg/dosis (*Perez et. al, 2020*).

En el paciente adulto en unidad de paciente crítico (UPC) con neumonía por COVID-19, se recomienda administrar Hidroxicloroquina vía oral (VO) con dosis de 400 mg cada 12 horas el primer día, luego 200 mg cada 12 horas por 5 días

(hasta 10 días según evolución clínica), en pacientes obesos considerar el peso ideal, previo a la administración del fármaco se requiere normalizar electrolitos plasmáticos y suspender (si lo permite) medicamentos que prolonguen el tiempo QT en el electrocardiograma (ECG), controlar con ECG de forma diaria y solicitarlo de forma previa a la terapia farmacológica (*Rosales et. al, 2020*).

En el caso de tener incorporado Azitromicina, realizar corrección de hipokalemia e hipomagnesemia, control riguroso electrocardiográfico, especialmente en pacientes geriátricos y con antecedentes cardíacos o con falla renal, se recomienda disminuir la dosis de Azitromicina al 2do día a 250 mg cada 24 horas por 4 días por vía endovenosa/oral, siendo el 1er día de 500 mg cada 24 horas. Se puede administrar corticoides cuando cursa con SDRA y/o con como manejo de shock séptico severo y por un periodo de 5 - 7 días, no se recomienda suspender tratamiento con corticoides inhalados crónicos. Como inmunoterapia se recomienda el Tocilizumab diluido en suero fisiológico 0.9%, si hay sospecha de síndrome liberador de citoquinas (tormenta de citoquinas), con dosis de 4 - 8 mg/Kg por 1 vez, luego repetir a las 12 horas vía endovenosa, sin sobrepasar los 800 mg totales. Tratamiento con Inmunoglobulina endovenosa cuando existe hipogammaglobulinemia, con dosis de 1 g/Kg/día por 2 días o 0.3 - 0.5 g/Kg día por 5 días.

Hay que destacar que a la fecha aún no existe un tratamiento 100% certero, así como tampoco una vacuna contra el COVID-19, por lo que el tratamiento farmacológico sigue siendo una recomendación de lo que hasta el momento ha dado buenos resultados en cuanto a evolución clínica, sin embargo, estos pueden cambiar con el tiempo (*Rosales et. al, 2020*).

Los costos económicos asociados a la pandemia de COVID-19 deben ser abordados desde una arista de salud pública e intersectorial, la mejor manera de prevenir la transmisión del virus es el lavado frecuente de manos, uso de mascarilla y el distanciamiento social, es decir, mantener al menos 1 a 2 metros de distancia entre personas, ya que el contacto con una persona infectada a través de las gotitas respiratorias que se generan cuando alguien tose o estornuda es el principal mecanismo de transmisión del virus conocido hasta la fecha (*OMS, 2020*). A partir de lo expuesto, se han impuesto medidas políticas y sanitarias para prevenir el esparcimiento del virus a través de cuarentenas, aislamientos sanitarios o suspensión de actividades laborales/académicas para evitar aglomeraciones y posibles contagios, estas medidas tienen un impacto transversal en el área sanitaria, económica/laboral, educacional, social y psicológica (entre otras) importante a nivel nacional y mundial. El costo sanitario implica el pago de todos los recursos humanos y materiales necesarios para la detección, tratamiento, seguimiento, y contención del virus. El confinamiento obligatorio ha limitado las reuniones sociales, las relaciones familiares y

amistades, lo que, en conjunto con el pánico colectivo, el miedo y la incertidumbre que trae la pandemia ha llevado a un aumento considerable de las crisis de pánico, ansiedad, estrés y depresión (*Huarcaya-Victoria, 2020*), sobre todo de los trabajadores del área de la salud, lo que indica que, aparte de prevenir el contagio y cuidar la salud física de los ciudadanos, también es importante cuidar la salud mental de aquellos que ejercen en recintos sanitarios. Por otro lado, la tasa de desocupación nacional ha alcanzado su cifra más alta después de 16 años con un 12,2% (*INE, Julio 2020*) y la crisis económica que afecta tanto a Chile como Latinoamérica aumentan las tensiones sociales a costa del deterioro de la calidad de vida de sus habitantes y una profundización de la pobreza, se prevé una fuerte desaceleración económica y la peor recesión regional desde que se tienen datos en la mayor parte de Latinoamérica y el Caribe (*FMI, 2020*).

Por todos los antecedentes expuestos, se plantea que es de vital importancia (y de interés mundial) conocer la patogénesis y el daño que inducido por la infección de SARS-CoV-2 en el organismo, para poder identificar las manifestaciones clínicas y los posibles problemas médicos y kinésicos derivados de esta nueva patología para así abordar y amainar la gravedad del cuadro de base, evitar complicaciones a largo plazo, actuando precozmente en las deficiencias asociadas a esta patología.

II. METODOLOGÍA

La metodología para la búsqueda bibliográfica de información fue a través de las bases de datos de PubMed, Sciencedirect y Google Scholar, donde se utilizaron las palabras clave “pathophysiology”, “COVID 19”, “SARS-CoV-2”, “SARS – CoV-1” y “MERS-CoV”. Los criterios utilizados para seleccionar los artículos fueron el idioma inglés y español para las publicaciones, el estudio neto de humanos, una fecha de antigüedad no mayor a 10 años y la selección de artículos de interés para esta investigación. Se midieron las variables SARS-CoV-2 y daño, definiéndose la primera de estas como un virus altamente contagioso de origen zoonótico que provoca la enfermedad infecciosa COVID 19, su presencia se mide a través del examen PCR, el cual entrega una variable de resultado dicotómica positivo-negativo para identificar la infección. La variable daño se definió como acción u omisión que genere una pérdida o disminución de la integridad corporal humana, se mide a través del seguimiento clínico, según las manifestaciones fisiopatológicas (signos, síntomas y exámenes complementarios) y severidad del cuadro (asintomático, leve-moderado, grave, crítico y muerte).

III. DESARROLLO

III a. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2

La replicación viral primaria ocurre en la mucosa del epitelio de las vías respiratorias superiores (cavidad nasal y faringe), en vías respiratorias inferiores y mucosa gastrointestinal, dando lugar a una viremia leve, donde muchas de las infecciones por SARS-CoV-2 son controladas precozmente, permaneciendo como sujetos asintomáticos. El virus SARS-CoV-2 infecta las células humanas a través de la unión de su proteína “S”, proteína spike o proteína espiga, a una proteína de la membrana celular, la ECA II. La proteína “S” forma la “corona” del coronavirus y es una proteína trimérica glicosilada, lo que facilita su unión a proteínas, cada péptido está formado por dos dominios denominados S1 y S2 (*Walls et. al, 2020*), los cuales, deben ser clivados para permitir la unión del virus con la célula huésped, el clivaje del sitio S1/S2 parece ser mediado por la enzima humana proteasa transmembrana de la serina 2 (TMPRSS2), evidencia que amplía la búsqueda de alternativas terapéuticas para inhibir la infección por SARS-CoV-2 (*Siripanthong et. al, 2020*).

Desde una perspectiva histológica, el receptor de la ECA II se encuentra en múltiples tejidos y órganos del cuerpo humano, entre los que encontramos el

epitelio pulmonar, renal (riñones, vejiga), cardiovascular y gastrointestinal (esófago, estómago e íleon) (Zaim *et. al*, 2020), la evidencia ha propuesto un potencial patógeno incluso en tejido testicular, esto indica que un gran número de órganos y tejidos son vulnerables a la infección por SARS-CoV-2, investigaciones recientes exhiben un importante número de pacientes que presentan síntomas no respiratorios, como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia hepática aguda, insuficiencia renal aguda y diarrea, lo que sugiere y evidencia que múltiples órganos pueden estar involucrados en la enfermedad por SARS-CoV-2 (Jin, *et. al*, 2020).

La expresión del receptor ECA II está asociada, según un análisis genético, a la inmunidad innata y adquirida, a la regulación de la inmunidad mediada por las células B y a la secreción de algunas citoquinas (IL-1, IL-10, IL-6, IL-8) (Li *et. al*, 2020), Huang y col, encontraron que los niveles plasmáticos de citoquinas y quimiocinas de los pacientes con COVID-19 eran más altos que los de las personas sanas, entre ellas se encontraban, IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-SCF) y proteína-10 inducida por interferón humano recombinante (IP-10), MCP-1 y niveles TNF- α , debido a este aumento de elementos pro inflamatorios, se especula que la infección de COVID-19 es muy parecida a la de su antecesor, SARS-CoV-1, que en la etapa inicial de infección, las células dendríticas y macrófagos, liberan citoquinas y quimioquinas de manera retardada, seguido de niveles bajos de interferón antiviral y niveles

altos de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias. Esto genera la atracción de células inflamatorias, como el neutrófilo y monocitos, que van a inducir el daño tisular *a nivel sistémico* (Ye et. al, 2020).

III b. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema respiratorio.

El virus invade principalmente a las células epiteliales alveolares tipo 2 (o neumocito tipo 2, célula que produce surfactante pulmonar, un elemento tensoactivo utilizado para disminuir la tensión superficial, previniendo el colapso del alveolo) y utiliza el receptor de la ECA II (Jin et. al, 2020) para ingresar al sistema respiratorio, los pacientes que presentan COVID-19 y poseen una patología crónica de base que afectan al pulmón, no presentan diferencias significativas en la expresión de la ECA II en el tejido pulmonar en comparación con aquellos que no poseen patología de base, no así luego de la infección por SARS-CoV-2, en donde los niveles de ECA II después de 24 horas aumentan significativamente en el tejido pulmonar, lo que favorece la prolongación de la vida del virus, la replicación viral y el ingreso del virus a su célula huésped; todo lo anterior podría indicar que esta enzima también tiene un rol importante en la regulación post infecciosa del virus (Li et. al, 2020).

La función fisiológica de la ECA II es disminuir los niveles de angiotensina II al catalizar la angiotensina II en angiotensina 1-7, lo que disminuye la presión arterial y por consecuencia, la presión hidrostática capilar, evitando extravasación de plasma sanguíneo; en presencia del virus sucede todo lo contrario, ya que el SARS-CoV-2 utiliza los receptores disponibles de ECA II y deja libre mayores niveles séricos de angiotensina II, alterando el eje renina - angiotensina - aldosterona (RAAS), lo que determina un aumento de la presión arterial y aumento de la presión hidrostática capilar, produciendo extravasación de plasma hacia el intersticio y edema pulmonar (*Felsenstein et. al, 2020*).

Una vez acoplado el virus al receptor ECA II, presente en las células epiteliales alveolares, hace ingreso a la célula huésped del epitelio respiratorio, donde desencadena una respuesta inmune que inicia con el reconocimiento del patógeno, la respuesta normal del huésped contra el virus es la síntesis de interferón 1 (INF-1), molécula que se relaciona con el bloqueo de la replicación viral, sin embargo, el virus SARS-CoV-2 expresa proteínas en su cubierta que inhiben la producción de INF-1, por lo que la replicación y posterior infección viral es inminente. Una respuesta desregulada de INF-1 en conjunto con la activación del sistema inmune produce liberación de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias que orquestan una infiltración excesiva de monocitos y macrófagos hacia el parénquima pulmonar, las células infiltradas aumentan la liberación de citoquinas pro inflamatorias como IL-1B, IL-6 y TNF- α a nivel

alveolar, lo que genera un loop positivo de reclutamiento inmune y producen un fenómeno conocido como “*tormenta de citoquinas e hiper inflamación*”, el cual favorece el edema y la infiltración de elementos inmunes hacia el parénquima pulmonar, los eventos de esta cascada proinflamatoria conducen a un colapso alveolar por déficit de surfactante, aumento del exudado, edema pulmonar no cardiogénico y una consecuente disminución del intercambio gaseoso, gran cantidad de pacientes que padecen neumonía por COVID-19 requieren de hospitalización y cuidados intensivos para entregar soporte ventilatorio en respuesta a la falla respiratoria por hipoxia, producido por las manifestaciones clínicas del SDRA, el cual cursa con fiebre, linfopenia, niveles elevados de proteína C reactiva, citoquinas proinflamatorias, ferritina sérica y dímero - D (Felsenstein et. al, 2020).

En la clínica, la principal manifestación imagenológica del COVID-19 a la tomografía axial computarizada es el patrón de vidrio esmerilado (GGO, por su sigla en inglés), el cual indica aumento de la densidad del parénquima pulmonar determinado por el edema pulmonar (Zhang et. al, 2020), hallazgos patológicos indican un exudado de tipo celular fibromixóide con descamación de las células neumocíticas, formación de membranas hialinas y presencia de células de origen linfóide, monocitos y macrófagos (Jin et. al, 2020; Felsenstein et. al, 2020). La evidencia sugiere que alrededor del 90% de los pacientes hospitalizados en

unidad de UCI por COVID-19 presentan GGO, de los cuales, el 75% presentaba alteración bilateral del pulmón. El lóbulo superior derecho estaba comprometido en un 30% de los casos con alteración imagenológica, el lóbulo medio en un 25,5% y el lóbulo inferior derecho en un 75,5% del total de casos con alteración, en tanto un 38% poseía alteración en el lóbulo superior izquierdo, y un 73% en el lóbulo inferior izquierdo, lo que permite inferir que la patología cursa con mayor alteración hacia las zonas basales de ambos pulmones (*Zhang et. al, 2020*).

En las etapas posteriores de la enfermedad, estas alteraciones producen un aumento del trabajo respiratorio y disminuye la compliance pulmonar, lo que produce disnea (dificultad para respirar), hipoxemia y tos (*Ghelichkhani et. al, 2020; Jin et. al, 2020*). La hipoxemia severa se asocia mayormente a la disminución de la compliance (<40 ml/cmH₂O), lo que llevaría al paciente a presentar SDRA, sin embargo, esto no sucede en todos los casos; la neumonía producida por el SARS-CoV-2 puede o no presentarse con SDRA. Gattinoni plantea dos fenotipos asociados a la presencia/ausencia de SDRA (*Gattinoni et. al, 2020*), para los cuales se proponen diferentes manejos clínicos; describe al fenotipo L como los pacientes con compliance pulmonar alta, bajo relación V/Q, bajo peso pulmonar y baja reclutabilidad alveolar, los cuales pueden evolucionar (debido a la presión negativa intratorácica que se genera por el aumento del volumen corriente y a la magnitud de la oscilación de la presión esofágica

inspiratoria) al siguiente fenotipo, H, este segundo fenotipo está caracterizado por una baja compliance, presencia de shunt de derecha-izquierda, mayor peso pulmonar debido al aumento del edema y alta reclutabilidad, la correcta identificación de estos dos fenotipos podría ayudar a orientar el tratamiento de los pacientes con COVID-19 (*Fan et. al, 2020*).

III c. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema inmune y células endoteliales.

Las células endoteliales (CE) participan en la regulación de las reacciones inflamatorias e inmunitarias locales y sistémicas, además, las CE pueden interactuar con componentes humorales como proteínas del complemento o quimiocinas, y así, generar una respuesta vasomotora o celular a los elementos circundantes en el plasma (*Carvajal et. al, 2017*).

El síndrome de liberación de citoquinas (SRC) es una respuesta inflamatoria sistémica, que puede ser causada por una infección, algunos medicamentos o cánceres, y se caracteriza por un aumento importante en el nivel de un gran número de citoquinas proinflamatorias. En pacientes diagnosticados con COVID-19 severo o crítico, hay niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, en

particular del receptor de interleucina 2 (IL-2R), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), las cuales viajan por el torrente sanguíneo regulando la respuesta inflamatoria, además, son las responsables de producir la liberación de prostaglandinas hipotalámicas, favoreciendo el desarrollo de fiebre (*Jin et. al, 2020*).

Los linfocitos TCD4 y TCD8 mostraron reducción en número e hiperactivación en pacientes graves, se determinaron altas concentraciones de células TCD4 proinflamatorias y células TCD8 de gránulos citotóxico, lo que sugiere respuestas inmunes antivirales y sobre activación de las células T (*Jin et. al, 2020*). Varios estudios han confirmado que la linfopenia es una característica común de COVID-19, lo que sugiere un factor crítico que explica la gravedad y la mortalidad (*Zhu et. al, 2020; Huang et. al, 2020*).

La IL-6 es una de las principales citoquinas proinflamatorias altamente inducida en la enfermedad COVID-19, secretada por varios tipos de células inmunes, incluidos monocitos, linfocitos, fibroblastos, entre otros. Los principales activadores de la expresión de IL-6 son interleuquina-1 β (IL-1 β), TNF- α , infecciones virales y angiotensina II. La IL-6 juega un papel importante en la activación de las CE durante la fase temprana de la inflamación, induce un

aumento de la permeabilidad vascular, la secreción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias por las células endoteliales (IL-6, IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)) y la activación de la proteína del complemento C5a, la cual juega un papel importante en la quimiotaxis (*Pons et.al, 2020*).

Otra citoquina importante que ha demostrado verse aumentada es la interleuquina-2, la cual es secretada principalmente por los linfocitos T-helper activados y ejerce funciones inmunitarias estimuladoras y reguladoras. Esta interleuquina media su actividad uniéndose al receptor IL-2R (receptor de interleuquina-2), muchas células inmunes diferentes expresan la IL-2R en su superficie, tales como linfocitos T activados, células T reguladoras, linfocitos B activados, monocitos y células asesinas naturales (natural killers). Se ha demostrado también que las células pulmonares endoteliales expresan IL-2R en su superficie y que IL-2 podría unirse a las células endoteliales del epitelio respiratorio e inducir edema pulmonar en respuesta a esta unión. La expresión de IL-2R y la respuesta de IL-2 podría estar implicada en la fisiopatología de COVID-19 por una acción directa sobre el endotelio (*Vallamkondu et.al, 2020*).

La evidencia clínica temprana ha demostrado que los casos más severos de coronavirus cursan con un cuadro hiper inflamatorio, que puede llevar al

desarrollo de un trastorno de hipercoagulabilidad e inmuno trombosis debido a que la IL-1 β , IL-6 y TNF- α promueven la producción de factor tisular y factor VII (factor VII activado posteriormente) lo que aumenta la generación de trombina y disminuye los niveles de anticoagulante endógeno (*Pons et. al, 2020; Domingo et. al, 2020*). Existe una constante interlocución entre el sistema inmune y la función hemostática, en el cual, durante la infección por SARS-CoV-2, las plaquetas, factores de la cascada de coagulación, y células de la inmunidad innata (macrófagos, polimorfonucleares y sistema del complemento) interactúan des reguladamente para formar trombos en un proceso denominado “inmunotrombosis”, con el objetivo de favorecer el confinamiento, reconocimiento y destrucción de los organismos patógenos. Las citoquinas proinflamatorias, en particular, IL-1 β , IL-6 y TNF α (que están elevadas en pacientes con COVID-19) inducen a la pérdida de las funciones antitrombóticas y antiinflamatorias normales de las células endoteliales, lo que conduce a una desregulación de la cascada de coagulación, proteínas del complemento, activación plaquetaria y reclutamiento de leucocitos en la microvasculatura. El descontrol de este mecanismo protector resulta en microangiopatías que empeoran el progreso de la enfermedad al formar trombos vaso-oclusivos que pueden llevar a un síndrome de disfunción multiorgánica (*Henry et. al, 2020*). En efecto, una característica común de los pacientes que padecen COVID-19 en estadio grave es la alta prevalencia de eventos trombóticos agudos, se han encontrado trombos de fibrina segmentarios en capilares glomerulares, pequeños trombos fibrinosos en

arteriolas pulmonares en áreas de parénquima pulmonar dañado, trombos fibrinosos en los vasos dérmicos superficiales, trombos en micro-vasos septales, en pequeñas arteriolas con trombosis luminal completa, etc. (*Pons et. al, 2020*). Esto se corrobora clínicamente con exámenes de laboratorio sanguíneos, en los que se debe prestar atención a la presencia de trombocitopenia, al aumento del dímero D, a la prolongación de los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activado) (*Morales et. al, 2020*).

III d. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema cardiovascular.

El mecanismo fisiopatológico exacto de daño cardíaco no está descrito, sin embargo, hay una gran noción de la patogenia en relación a la evidencia del virus SARS-CoV-1 y análisis recientes del coronavirus actual.

El sistema cardiovascular se ve involucrado debido a la alta presencia de receptores ECA II en el tejido cardíaco y a la alteración del eje RAAS; la mayor incidencia de alteraciones cardíacas se da en pacientes con comorbilidad o patología crónica de base como HTA, DM, etc, la presencia de enfermedad cardiovascular previa al desarrollo de COVID-19 está asociada con mayores

niveles de mortalidad (*Zaim et. al, 2020*). La alteración del eje renina angiotensina aldosterona, dada por la unión del virus a su receptor, lleva a un desbalance de la actividad del eje, la evidencia asevera que hay predominancia de altos niveles de angiotensina II, lo que produce vasoconstricción pulmonar, daño inflamatorio, oxidativo y fibroso en múltiples órganos del cuerpo, principalmente en el pulmón, pudiendo llevar finalmente a un daño pulmonar agudo (SDRA) y crónico asociado al proceso de fibrosis (*Henry et. al, 2020; Lippi et. al, 2020*). La interrupción de ECA II a nivel cardiovascular conduce a una miocardiopatía dependiente de la edad, disfunción e insuficiencia cardíaca, el efecto perjudicial de la regulación negativa de ECA II impediría los efectos cardioprotectores de la angiotensina 1–7, lo que aumentaría la producción de TNF α , una citoquina inflamatoria común, además de TNF α , se descubrió que el virus es capaz de activar la señalización de TGF- β (a través de la vía Smad) para inducir fibrosis pulmonar, esta también es una vía común del desarrollo de fibrosis intersticial en el miocardio y podría ser una alternativa que respalde la génesis de daño cardíaco (*Henry et. al, 2020*).

Tras la entrada directa del virus, y su unión con el receptor, las partículas virales son reconocidas por patrones moleculares asociados a patógenos de la familia de receptor tipo Toll (TLR), cuando se activa TLR se secretan los marcadores inflamatorios, se cree que el exceso de secreción de marcadores inflamatorios puede ser un mecanismo de daño cardiovascular (*Boukhris et. al, 2020*). En

consecuencia, existen hallazgos de alteración de biomarcadores cardíacos como el aumento de niveles séricos de troponina cardíaca I en un 7,2% de pacientes COVID-19 graves, además de hallazgos anormales en electrocardiograma y ecocardiograma que sugieren daño miocárdico durante la patología del COVID-19 (Wang et. al, 2020; Mishra et. al, 2020) plantea la alteración en el ritmo del electrocardiograma como depresión e inversión de la onda T, depresiones y elevaciones del segmento ST. Se ha demostrado también aumento en los marcadores inflamatorios, tales como proteína C reactiva, Troponina T, IL-6 y factor de necrosis tumoral en pacientes con enfermedad cardiovascular previa (Boukhris et. al, 2020), lo que reafirma la idea de que la respuesta inflamatoria severa es un posible mediador responsable del daño de los cardiomiocitos. La hiperinflamación determinada por la liberación exagerada de citoquinas a nivel sistémico acompañada de estados hipóxicos provenientes del SDRA, inducen a niveles excesivos de calcio extracelular en el tejido cardíaco, lo que puede llevar a apoptosis del cardiomiocito. (Zaim et. al, 2020; Li et. al 2020). Los pacientes con lesión miocárdica que requieren ingreso a UCI tienen altos niveles séricos de factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de macrófagos, proteínas quimioatrayentes de monocitos-1, factor de necrosis tumoral y aumento de la IL-6 (entre otros marcadores inflamatorios), por lo que las manifestaciones de daño miocárdico pueden estar relacionadas con una miocardiopatía por estrés o disfunción miocárdica relacionada al aumento de citoquinas proinflamatorias, diversos estudios proponen la tormenta de citoquinas

como mecanismo de daño, y lo asocian a la gravedad y pronóstico de los pacientes con COVID-19 (*Li et. al, 2020*).

Otro mecanismo propuesto es la respuesta exagerada de las citoquinas por las células T, tipo 1 y 2 (*Babapoor et. al, 2020*). Una vez que el virus se asienta intracelularmente, afecta la formación de gránulos de estrés, sin ellos, el virus se replica y daña a la célula, los linfocitos T se activan por antígenos virales a través de células presentadoras de antígeno, los linfocitos T CD8 migran a los cardiomiocitos y causan inflamación del miocardio a través de citotoxicidad mediada por células. Se liberan citoquinas proinflamatorias a la circulación por lo que la activación de los linfocitos T aumenta y libera más citoquinas. Esto da como resultado un ciclo de retroalimentación positiva de activación inmune, que se traduce en daño celular (*Siripanthong et. al, 2020*).

Las manifestaciones del daño inflamatorio cardiaco se pueden traducir en alteraciones tales como derrame pericárdico (primordialmente en pacientes con enfermedad grave), además de encontrarse disfunciones ventriculares transitorias y shock cardiogénico. Los síntomas respiratorios predominan en el cuadro clínico, sin embargo, hay una correlación entre el dolor torácico con una lesión miocárdica significativa (*Mishra et. al, 2020; Nishiga et. al, 2020*).

III e. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema gastrointestinal y hepático.

Se ha evidenciado que la ECA II y la TMPRSS2 son los receptores celulares para el SARS-CoV-2, y están expresadas abundantemente en las células gastrointestinales, apoyando la infección gastrointestinal y propagación del SARS-CoV-2 (*Min S, et. al, 2020*). Se ha evidenciado, y es importante señalar, que el número de pacientes que enfermaron de forma grave fue mayor en aquellos casos que presentaban síntomas gastrointestinales versus aquellos que no presentaban síntomas (*Ren Mao et. al, 2020*). Algunas de las manifestaciones clínicas observadas son diarrea, náuseas, vómitos, pérdida del apetito y dolor abdominal (*Ren Mao et. al, 2020; Zaim et. al, 2020*).

Algunos estudios han identificado el ARN del virus en muestras de heces de pacientes infectados confirmados con COVID 19, es sabido también que los receptores ECA II se expresan altamente en las células epiteliales gastrointestinales, por lo que se puede aseverar que el virus puede infectar y replicarse en el tracto gastrointestinal (*Wong et. al, 2020*). Se descubrió que las muestras fecales se mantuvieron positivas para el virus durante una media de 27,9 días, lo cual superó con creces a las muestras respiratorias con una media de 11,2 días, las muestras fecales fueron positivas por 33 días continuos en un

paciente después de que las muestras respiratorias fueron negativas (*Wu et. al, 2020*). No siempre se puede identificar el virus en las muestras de heces de pacientes infectados por COVID-19 con síntomas gastrointestinales, es por esto, que se propone otro tipo de mecanismo infeccioso indirecto no causado por el daño directo de la infección viral en el sistema gastrointestinal, aquel causado por la infección pulmonar, ya que la composición y los trastornos de la flora del tracto respiratorio afectan al tracto digestivo a través de la regulación inmunológica (eje intestino-pulmón) (*Ye et. al, 2020*).

La inmunidad de la mucosa intestinal está determinada por los linfocitos TCD4 +. El receptor de quimioquinas CC tipo 9 (CCR9) es un receptor de quimiocinas necesario para el ingreso de células TCD4 al intestino delgado, el intestino delgado expresa CCL25, ligando específico para CCR9 que permite el ingreso de células T al intestino delgado, *Wang et. al* evidencian un aumento del número de células TCD4+ CCR9+ derivadas del pulmón posterior a la infección viral, lo que conduce a un aumento anormal de linfocitos TCD4+ CCR9+ en la mucosa intestinal, destruyendo la homeostasis de la flora intestinal por daño inmune. La flora intestinal va a promover la polarización de células Th17, y la alta producción de IL-17A, produciendo reclutamiento de neutrófilos, daño intestinal inmune, diarrea y síntomas gastrointestinales. El daño inflamatorio intestinal y el desequilibrio bacteriano pueden tener influencia sobre el eje intestino-hígado

(relación bidireccional dada por la vena porta), al transferir metabolitos intestinales y microbianos hacia el hígado, afectando la función hepática (Ye *et. al*, 2020).

Se cree que la infección hepática puede deberse a la infección viral directa de los hepatocitos, a la lesión asociada del sistema inmune o a la hepatotoxicidad que pudiesen tener los fármacos administrados (Wong *et. al*, 2020), incluso se ha investigado la opción de que la unión del virus con los colangiocitos (células epiteliales del ducto biliar) a través de la ECA II sea la responsable del cuadro infeccioso y el daño hepático (Zhang *et. al*, 2020). Así lo afirma un estudio realizado, el cual, a través de un estudio de secuenciación de ARN unicelular de tejido hepático sano, encontró que la ECA 2 se expresaba en gran medida en colangiocitos como en hepatocitos, lo que puede indicar un factor de daño directo hacia el hígado (Ma *et. al*, 2020).

Se han encontrado evidencias de alteraciones hepáticas en pacientes con COVID-19, algunos informes demostraron que los pacientes infectados con SARS-CoV-1 y los pacientes infectados con MERS tenían un valor aumentado de enzimas hepáticas y varios grados de daño hepático (Gholizadeh P *et. al*, 2020), las enzimas que indican alteración o daño a nivel hepático son la alanina

aminotransferasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST). El aumento de las enzimas hepáticas se asoció con la gravedad de la enfermedad y se observa con mayor frecuencia en hombres. La elevación de la AST es la anomalía más común en pacientes con COVID-19, la disminución de la albúmina se asocia con una infección más grave y mal pronóstico. La inflamación incontrolada induce un daño multiorgánico que lleva incluida la insuficiencia hepática (*Lozano-Sepulveda et. al, 2020*). Este daño/alteración puede originarse por diversos motivos que aún se siguen estudiando, estos pueden ser por el aumento de los receptores para SARS-CoV-2 como lo es la ECA II, el cual se debe, en algunos casos, a los fármacos administrados en los cuidados del paciente, así como por fármacos consumidos por alguna patología crónica. Sharif-Askari et. al, 2020, demostraron que hay un cambio dependiente de la dosis de los fármacos en la expresión de los receptores para SARS-CoV-2, lo que podría indicar un cambio potencialmente más pronunciado con el uso crónico. La TMPRSS2, encargada de favorecer el clivaje de la proteína espiga y la fusión de las membranas celular y viral, se incrementó notablemente con varios medicamentos como la metformina. Dentro de los analgesicos, el acetaminofeno reveló una reducción dependiente de la dosis en la expresión de ECA II, mientras que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tuvieron un efecto mixto en la expresión de los receptores, con una disminución de ECA II y un aumento de TMPRSS2 con diclofenaco, naproxeno y nimesulida. Entre los medicamentos utilizados para la infección por COVID 19, el tratamiento con corticosteroides controvertidos como dexametasona, provocó

una ligera disminución de la ECA II y un aumento de la expresión de TMPRSS2 (lo que disminuye el número de receptores para el virus, pero favorece su posibilidad de clivaje y unión). El tratamiento de alguna comorbilidad común, como trastornos cardiovasculares y metabólicos, a menudo requiere el uso crónico de múltiples medicamentos, lo que puede resultar en un aumento aditivo en la expresión de ECA II y TMPRSS2. El efecto combinado del uso crónico de estos medicamentos podría afectar la susceptibilidad del hígado a la infección por SARS-CoV-2 (*Sharif-Askari et. al, 2020*). Otra forma de que ocurra una alteración a nivel del hígado es por un daño directo del SARS-CoV-2 en las células hepáticas, las anomalías en las enzimas hepáticas al principio de la infección podrían atribuirse a este daño directo, así como muchos órganos en todo el cuerpo presentan el receptor de entrada para el SARS-CoV-2 (ECA II), el hígado también los posee y, en particular, en las células epiteliales biliares, según lo anterior, el hígado es un objetivo potencial para la infección directa por este virus y es por este medio por el cual puede infiltrarse y causar daño (*Lozano-Sepulveda et. al, 2020*).

Existe una forma indirecta de daño a nivel hepático y es por medio del sistema respiratorio, uno de los sistemas más involucrados en los síntomas del COVID-19, la insuficiencia respiratoria puede causar hepatitis por hipoxia, esto se puede apreciar en pacientes con síntomas graves de la enfermedad (*Lozano-Sepulveda*

et. al, 2020)., además, exámenes patológicos de un caso de muerte por COVID-19, encontraron degeneración microvascular moderada e inflamación activa de la región portal lobar hepática, lo que sugiere que parte del daño hepático por COVID-19 se produce por hipoxia tisular derivada del SDRA. Otra posible causa del daño a nivel hepático es por medio de la activación del sistema inmune y la llamada “tormenta de citoquinas”, esta reacción desproporcionada y grave del sistema puede provocar daño en diversos órganos incluido el hígado, sin embargo, el mecanismo y la razón de la lesión hepática relacionada con COVID 19 aún no está del todo claro (*Gholizadeh P et. al, 2020*).

III f. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema nervioso.

El SARS-CoV-2 tiene capacidades neuro-invasivas y puede propagarse desde el tracto respiratorio hasta el sistema nervioso central (SNC). Tras la infección nasal, el virus ingresa al SNC a través del bulbo olfatorio, causando inflamación y desmielinización (*Asadi-Pooya et. al, 2020; Bridwell et. al, 2020*), datos clínicos han revelado que alrededor de un 36,4% de pacientes COVID-19 desarrollan síntomas neurológicos, como dolor de cabeza, alteración de la conciencia y parestesia (*Wu et. al, 2020*), la mayoría de estos síntomas tienden a desarrollarse en pacientes con cuadros severos de COVID-19 (*Mao et. al, 2020*). Además, se

han informado otras manifestaciones neurológicas como la pérdida de olfato (anosmia) y/o gusto (disgeusia), pérdida de la coordinación del movimiento (ataxia), aceleración o agravamiento de déficits cognitivos preexistentes, efectos negativos directos del aumento de la inflamación vascular, cerebral y de la médula espinal, aterogénesis, exacerbación o inducción de neurodegeneración inflamatoria, pérdida del control respiratorio y alteraciones progresivas en la cognición (*Baig y Sanders 2020; Zhang et. al, 2020*), tales como encefalitis (*Efe et. al, 2020*), ACV, convulsiones, encefalopatías (*Zubair et. al, 2019*) y encefalomiелitis aguda diseminada (*Panupattanapong y Brooks, 2020*) (*Parsons et. al, 2020; Lukiw et. al, 2020*). Existen diferentes mecanismos propuestos para la invasión por coronavirus en el SNC como el mecanismo por infección directa (mediante circulación sanguínea o vía neuronal), por medio de lesión hipóxica, lesión inmune y mediante la interacción con el receptor de la ECA II (*Wu et. al, 2020*).

El mecanismo de infección directa es viable debido a la detección de secuencias genómicas e incluso proteínas de coronavirus en muestras de tejido del sistema nervioso (como el líquido cefalorraquídeo o el cerebro) (*Xiang et. al, 2020*), lo que sugiere que los coronavirus pueden invadir directamente el sistema nervioso y causar daño nervioso; dentro de este mecanismo, el de infección por circulación sanguínea sucede cuando el coronavirus ingresa al SNC a través de la barrera

hematoencefálica, pues se propone que el virus tiene la capacidad de aumentar la permeabilidad de la barrera por medio de las citoquinas producidas, promoviendo así la entrada del virus al cerebro y causando como principal manifestación encefalitis viral, existe poca evidencia que respalde que los coronavirus, especialmente el SARS-CoV-2 pueda invadir el sistema nervioso a través de la vía de circulación sanguínea. La vía neuronal es un vehículo importante para que los coronavirus neurotrópicos ingresen al SNC, los virus pueden migrar infectando las terminaciones nerviosas sensoriales o motoras, logrando el transporte neuronal retrógrado o anterógrado a través de las proteínas motoras, la dineína y las kinesinas. Un ejemplo de una vía neuronal es la del transporte neuronal olfativo; la organización anatómica de los nervios olfativos y el bulbo olfatorio en la cavidad nasal y el prosencéfalo lo convierten efectivamente en un canal entre el epitelio nasal y el SNC. Como consecuencia, el virus puede ingresar al cerebro a través del tracto olfativo en las primeras etapas de infección (*Wu et. al, 2020*).

El mecanismo de infección por lesión hipóxica comienza cuando un virus prolifera en las células del tejido pulmonar, donde causa exudación inflamatoria alveolar e intersticial difusa, edema y la formación de membranas transparentes. Esto a su vez, conduce a trastornos del intercambio gaseoso a nivel alveolar, que causan hipoxia en el SNC, aumentando el metabolismo anaeróbico en las mitocondrias de las células cerebrales, producto de esto, la acumulación de ácido puede causar vasodilatación cerebral, hinchazón de las células cerebrales,

edema intersticial, obstrucción del flujo sanguíneo cerebral e incluso dolor de cabeza debido a isquemia y congestión. Si la hipoxia continúa, el edema cerebral y el trastorno de la circulación cerebral pueden empeorar bruscamente. Con la hipertensión intracraneal, la función cerebral se deteriora gradualmente y puede observarse somnolencia, edema conjuntival bulbar e incluso coma. Debido al hecho de que los pacientes con COVID-19 a menudo sufren de hipoxia severa, la lesión por hipoxia puede causar daños posteriores en el sistema nervioso (*Wu et. al, 2020*).

El daño del sistema nervioso causado por la infección viral puede estar mediado por el sistema inmune ya que la patología de las infecciones virales graves está estrechamente relacionada con el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Esta respuesta podría iniciarse de manera anormal en la neumonía severa causada por la infección por coronavirus, mientras que la intervención antiinflamatoria temprana previene eficazmente el daño inmune y reduce el riesgo de lesiones en el sistema nervioso (*Wu et. al, 2020*).

El otro mecanismo de infección del SNC es el mediado por la interacción del virus con el receptor ECA II, el cual es una proteína asociada como factor de protección vascular cardio-cerebral que existe en una variedad de órganos, incluidos el

sistema nervioso y el músculo-esquelético, y desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial y los mecanismos anti ateroscleróticos. El virus puede unirse a los receptores ECA II pudiendo causar una presión arterial anormalmente elevada y aumentar el riesgo de hemorragia cerebral. Además, dado que la proteína spike del SARS-CoV-2 podría interactuar con ECA II expresada en el endotelio capilar, el virus también puede dañar la barrera hematoencefálica e ingresar al SNC atacando el sistema vascular (*Wu et. al, 2020; Abboud et. al, 2020*).

Se puede hablar del desarrollo de tres posibles enfermedades del sistema nervioso relacionadas con COVID-19, la primera es la encefalitis viral, los investigadores confirmaron la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo, agregando una base sólida a la nueva teoría de que este nuevo virus puede causar daño al sistema nervioso. La segunda es la encefalopatía tóxica infecciosa, es un tipo de síndrome de disfunción cerebral reversible causado por factores como la septicemia, trastornos metabólicos e hipoxia durante el proceso de infección aguda. Los pacientes con COVID-19 a menudo sufren de hipoxia severa y viremia, que tiene el potencial de ocasionar la encefalopatía tóxica. Además, casi el 40% de los pacientes COVID-19 desarrollan dolor de cabeza, alteración de conciencia y otros síntomas de disfunción cerebral, un estudio de autopsia informó que se ha detectado edema

en el tejido cerebral de pacientes con COVID-19. La última es la enfermedad cerebrovascular aguda, se ha informado ampliamente que la infección por SARS-CoV-2 causa tormentas de citoquinas, que puede ser uno de los factores que causan la enfermedad cerebrovascular aguda. Además, los pacientes críticos con infecciones graves por SARS-CoV-2 a menudo muestran niveles elevados de dímero D y reducción plaquetaria severa, lo que puede hacer que estos pacientes sean propensos a eventos cerebrovasculares agudos (*Wu et. al, 2020*). También existen estudios que hablan de pacientes que desarrollaron el síndrome de Guillain-Barré (SGB) derivado de la infección por SARS-CoV-2 sin presentar características disautonómicas previas, donde el intervalo entre el inicio de los síntomas de COVID-19 y de SGB fue de 5-10 días, entre ellos están debilidad y parestesia de las extremidades inferiores y diplejía facial como primeros síntomas (*Toscano et. al, 2020; Caress et. al, 2020*).

III g. Fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2 en el sistema renal.

La comprensión fisiopatológica de la IRA (insuficiencia renal aguda) relacionada con COVID-19 aún no se ha dilucidado, evidencia reciente muestra que la IRA es la manifestación extrapulmonar más común en pacientes enfermos críticos con COVID-19, lo anterior se pudo apreciar en un centro de cuidados intensivos

en Wuhan, donde de un total de 52 pacientes enfermos críticos, la IRA fue la complicación extrapulmonar más común con un 29%, comparada con la lesión cardíaca con un 23% y la disfunción hepática con un 23% (*Martinez-Rojas et. al, 2020*).

La evidencia actual sugiere que el SARS-CoV-2 puede causar daño renal debido a que pacientes infectados presentan signos como proteinuria, hematuria y niveles elevados de creatinina sérica al momento de ingreso al centro asistencial, además, existe una alta incidencia de insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, daño endotelial, oclusiones capilares, depósito del complejo del complemento en los túbulos y lesiones glomerulares identificadas en informes de autopsias (*Werion et. al, 2020; Cheng et. al, 2020*). Más del 20% de pacientes con COVID-19 en estado crítico o fallecidos presentaron insuficiencia renal aguda, proteinuria y hematuria, por lo que estos datos se consideraron como factores de riesgo de muerte (*Sardu et. al, 2020*).

Se propone que el daño a nivel renal puede ser causado por mecanismos específicos o inespecíficos. El mecanismo específico de infección por SARS-CoV-2 a nivel renal es mediante lesión viral directa, a través del receptor ECA II que se expresa en los bordes apicales de los túbulos proximales del riñón y en

los podocitos, la entrada celular del virus depende de la unión de las proteínas spikes (S) del virus a los receptores celulares y del cebado de la proteína S por las TMPRSS2 de la célula huésped. La infección directa del SARS-CoV-2 en el epitelio proximal podría apoyar de manera importante una relación causal en el desarrollo de la IRA. Dentro de los mecanismos inespecíficos encontramos factores asociados tales como sujetos de edad avanzada o poseedores de alguna comorbilidad crónica como HTA o DM. Debido a estas condiciones, los pacientes son tratados frecuentemente con medicamentos que interfieren en la regulación del flujo renal, como los inhibidores de la ECA, esto podría ser un factor a reconsiderar, ya que muchos pacientes inhibidos experimentaron fiebre prolongada, taquipnea y problemas gastrointestinales, lo que podría conducir a hipovolemia y posterior IRA prerrenal. Otros mecanismos inespecíficos propuestos como el deterioro del intercambio de gases y la hipoxemia severa, podrían contribuir al desarrollo de IRA en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Las alteraciones hemodinámicas como la elevación de la presión venosa central, el aumento de la presión intratorácica o la sobrecarga de volumen también pueden provocar el inicio o agravamiento de la IRA. Aunque hay un bajo nivel de evidencia clínica, varios estudios fisiológicos sugieren que las altas presiones intratorácicas, podrían influir en la producción de orina y la filtración glomerular (*Martinez-Rojas et. al, 2020*).

Los pacientes graves con COVID-19 tienen un nivel elevado de citoquinas inflamatorias, tales como IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), interferón - γ (IFN γ), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína inducible por interferón- γ (IP10), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP1A), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de necrosis tumoral (TNF α) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de los cuales, IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF α obtuvieron mayores valores séricos en pacientes críticos. Estas citoquinas pueden participar en la IRA en pacientes con COVID-19, al interactuar con células residentes en los riñones e inducir disfunción endotelial y tubular (*Gabarre et. al, 2020*). TNF- α puede unirse directamente a los receptores de células tubulares, desencadenando la vía apoptótica del receptor de muerte Fas, IL-6 induce un aumento de la permeabilidad vascular renal y la secreción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias por parte de las células endoteliales renales y puede participar también en la disfunción microcirculatoria. Por lo tanto, se puede suponer que estas citoquinas pueden participar y respaldar el desarrollo de IRA en pacientes con COVID-19 (*Gabarre et. al, 2020; Cheng et. al, 2020*). Inicialmente los informes de lesión renal aguda tenían más incidencia en infecciones por SARS-CoV-1 y MERS-COV, sin embargo, los nuevos estudios indican que los pacientes con COVID-19 presentan más anomalías renales (en

59 pacientes que con infección de COVID-19, 34% desarrollaba albuminuria y el 63% proteinuria, además de que el nitrógeno ureico en sangre se elevó 27% y 2/3 de los pacientes fallecieron) (Naicker et. al, 2020).

Gracias al mayor conocimiento adquirido sobre el virus SARS-CoV-2, se ha esclarecido que la IRA asociada a sepsis es multifactorial, involucrando la respuesta inflamatoria renal, la disfunción microcirculatoria, y la reprogramación metabólica con daño a nivel mitocondrial, como algunos de los factores. Estos mecanismos son compatibles con el reciente conocimiento de la infección y biología del SARS-CoV-2, apoyando la hipótesis predominante de que la IRA asociada a COVID-19 tiene lugar en un escenario de enfermedad grave con una compleja red fisiopatológica, a diferencia de otros virus SARS.

IV. DISCUSIÓN

La bibliografía encontrada respecto a la fisiopatología del daño inducida por el virus SARS-CoV-2 es de rápida evolución debido al carácter emergente de esta enfermedad y a la gran variabilidad de infección que presenta el virus dentro del organismo. La evidencia varía día tras día con las nuevas investigaciones que se desarrollan a lo largo del mundo, debido a la gran importancia que tiene generar conocimiento en busca de estrategias que permitan controlar y enfrentar de manera óptima la infección y propagación por SARS-CoV-2.

Todos los autores coinciden en que el virus SARS-CoV-2 utiliza al receptor de la ECA II para infectar el organismo al igual que su antecesor, el virus SARS-CoV-1 (*Zhang, et. al, 2005*), no así el virus MERS-CoV, el cual utiliza al receptor DPP4, a pesar de pertenecer a la misma familia del virus (*Choudhry et. al, 2019*).

En cuanto a los periodos de incubación de los tres coronavirus antes mencionados, el virus MERS-CoV presenta un periodo de incubación de entre 2-14 días (promedio de 5 días), los síntomas que presentan las personas infectadas son fiebre, escalofríos, tos, dificultad para respirar, mialgias y en pacientes críticamente enfermos, síntomas gastrointestinales, vómitos, náuseas o diarrea

(*Ramadan et. al, 2019*), en tanto el virus SARS-CoV-1 presenta períodos de incubación de 2-7 días y síntomas como fiebre, tos, mialgia, disnea y diarrea (*Petersen et. al, 2020*). Es importante señalar que SARS-CoV-1 es susceptible primordialmente en personas de 45 años como edad promedio, mientras que el SARS-CoV-2 es susceptible para todas las personas que no han sido expuestas a este virus con anterioridad, siendo este último menos letal, pero más transmisible que el precedente (*Xu et. al, 2020*). SARS-Cov-2 presenta un período de incubación de 4-12 días, el desarrollo de los síntomas clínicos son principalmente fiebre, fatiga, tos seca y disnea, las manifestaciones del tracto respiratorio superior son raras (congestión y secreción nasal) (*Petersen et. al, 2020*). El periodo de incubación es un elemento determinante a la hora de decidir en materia de salud pública en el control de la propagación de las enfermedades infecciosas, pues, los datos exponen un individuo contagiado de carácter asintomático, es capaz de contagiar durante el periodo de incubación hasta el momento de aparición de síntomas, ventana de tiempo en la que pueden transcurrir hasta 14 días o más.

Dentro de las estrategias públicas de control se incluye el monitoreo activo y la cuarentena de aquellos casos sospechosos o positivos para COVID-19, el monitoreo activo requiere que las personas potencialmente expuestas o enfermas se comuniquen con las autoridades locales de salud para informar su

estado de salud todos los días, entendiendo que la duración del monitoreo activo debe ser consecuente con el periodo de incubación para limitar el riesgo de propagación del virus. Los resultados para el tiempo de incubación propuestos para SARS-CoV-2 respaldan las propuestas públicas actuales para la duración de la cuarentena o el seguimiento activo de casos potencialmente expuestos al virus (14 días), sin embargo, se espera que 1,01% de los pacientes infectados desarrollen síntomas una vez finalizado el seguimiento activo del caso, y los análisis no excluyen que la estimación pueda ser mayor, por lo que, en este caso, es esencial sopesar los costos de extender el monitoreo activo o la cuarentena versus el potencial costo percibido de no identificar un caso sintomático (*Lauer et. al, 2020*).

A partir de lo expuesto, se puede respaldar que debido al variado y extenso periodo de incubación y el carácter altamente contagioso que posee el virus SARS-CoV-2, el control de la propagación del virus es un desafío pendiente a nivel mundial, que requiere de estrategias de intervención efectivas de carácter intersectorial, abordando directrices proveniente desde las máximas autoridades en materias salud pública, educación, trabajo y economía que permitan definir lineamientos consecuentes y efectivos para el control de la pandemia, sin dejar de lado la responsabilidad individual de cada ciudadano o ciudadana de seguir las recomendaciones otorgadas por las autoridades de salud a nivel mundial y

nacional como el uso correcto de la mascarilla, correcto lavado de manos y distanciamiento social (OMS, 2020).

A partir de la revisión realizada, se sabe que el SARS-CoV-2 es un nuevo betacoronavirus que afecta el territorio distal del sistema respiratorio, su principal manifestación es neumonía por COVID-19 en seres humanos. El SDRA representa la complicación respiratoria más común y grave del SARS-CoV-2, donde la “tormenta de citoquinas” juega un papel importante en su desarrollo, esto se puede inferir debido a la evidencia correlativa que se tiene acerca de los pacientes con SARS y MERS graves, que sugieren un papel clave de la respuesta hiperinflamatoria incontrolada en el desarrollo de la fisiopatología pulmonar del COVID-19. La tormenta de citoquinas puede causar daño y disfunción endotelial junto con desregulación de la cascada de coagulación, fenómenos que alteran la permeabilidad microvascular, facilitando la aparición de edema y shock tisular, elementos propios de SDRA y lesión pulmonar aguda (*Lin et. al, 2020; Mo et. al, 2020*) agrega manifestaciones fisiopatológicas como destrucción difusa del epitelio alveolar, sangrado y/o daño capilar, formación de membrana hialina, fibrosis de los tabiques alveolares y consolidación pulmonar. Los pacientes críticamente enfermos infectados por SARS-CoV-2 pueden progresar rápidamente a SDRA, seguido de shock séptico, acidosis metabólica

refractaria, disfunción de la coagulación e insuficiencia orgánica múltiple si la enfermedad no se puede controlar (*Lin et. al, 2020*).

Es importante señalar que el cuadro de SDRA no es propio de la infección por SARS-CoV-2, puede también estar presente en cualquier alteración que curse con edema pulmonar, por ejemplo una neumonía de origen bacteriano, sepsis, neumonía nosocomial o traumatismo pulmonar, esto es un antecedente importante pues, el tiempo transcurrido desde el primer caso reportado de COVID-19 a la fecha es muy acotado, lo que no permite tener certeza y claridad sobre cuáles son las posibles secuelas a largo plazo que podrían presentar aquellos que hayan cursado con SDRA o manifestaciones graves por COVID-19, sin embargo, a través del estudio de diversas patologías que presenten similitudes clínicas con la infección por SARS-CoV-2 es que se pueden extrapolar posibles escenarios en los que se pueden desenvolver los posibles secueles por la enfermedad.

Es cierto que la infección por SARS-CoV-2 es una enfermedad reciente, aun así, es importante realizar un seguimiento a largo plazo de las personas que sufrieron una infección por este virus debido a las posibles complicaciones que pueden desarrollar algunos sistemas de funcionamiento del cuerpo humano. Se piensa

que hay un alto riesgo de que se produzcan complicaciones a largo plazo, debido a los antecedentes que se han obtenido a través de estudios con enfermedades precedentes a este virus, como la infección por SARS-CoV-1, que muestra que un gran número de sobrevivientes, tuvieron al menos una enfermedad psiquiátrica, entre los principales diagnósticos se encontraron, depresión, trastorno de dolor somatomorfo y trastorno de pánico (*Pallanti et. al, 2020*). Siguiendo con la línea del SARS-CoV-1, dos estudios que se prolongaron durante 2 y 15 años encontraron resultados similares sobre la gravedad de las anomalías pulmonares y su estrecha relación con el deterioro de la función pulmonar y la calidad de vida de los supervivientes. Los hallazgos indican diversos grados de alteración en la función pulmonar, lesiones fibróticas encontradas, atrapamiento de aire, bronquiectasias, engrosamiento de tabique intralobulillar e interlobulillar, lo que indica procesos de remodelación continua de la vía aérea después de un daño severo (*Wang et. al, 2020*). También se evidenció que las anomalías radiológicas, el deterioro de la función pulmonar y la reducción de la capacidad de ejercicio pueden persistir durante algunos meses, incluso años en la infección por SARS-CoV-1 y MERS CoV, mientras que el 33% de los supervivientes de MERS mostraron fibrosis pulmonar (*Leung et. al, 2020*). En un estudio de 15 años de seguimiento, el valor del flujo espiratorio forzado del 25% al 75% y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo para la capacidad vital forzada se redujeron significativamente en pacientes con anomalías radiológicas residuales, en comparación con aquellos que tuvieron una recuperación respiratoria completa

(Salehi et. al, 2020). Se informa que aproximadamente el 30% de las personas supervivientes a SARS-CoV-1 y MERS-CoV presentaron anomalías pulmonares persistentes después de la enfermedad aguda (Fraser et. al, 2020), por lo que es de vital importancia tener énfasis en la recolección de datos, para la búsqueda de posibles secuelas producidas por la pandemia del COVID-19, ya que algunos datos indican que un tercio de los sobrevivientes que han sido infectados por el virus SARS-CoV-2 desarrollarán fibrosis pulmonar debido a que este virus puede inducir fibrosis pulmonar mediante la regulación positiva de moléculas de señalización profibróticas, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (Wang et. al, 2020).

En un estudio realizado por Bover-Bauza et. al, en niños que habían cursado con neumonía necrotizante por streptococcus pneumoniae, se obtuvo que una de las secuelas fue la disminución de la función pulmonar. Denke et. al. estudiaron las secuelas a largo plazo del SDRA independiente de su causa, donde la función cognitiva, en particular la memoria, la concentración, la atención y la velocidad de procesamiento, permanecen afectadas incluso años después de la aparición del SDRA. Sasannejad et. al, apoyan lo anteriormente mencionado, además del deterioro cognitivo, los sobrevivientes de SDRA también experimentan mayores costos sanitarios, limitaciones al ejercicio y discapacidad psicológica y física persistente a pesar de la recuperación de la función pulmonar a los 5 años de

seguimiento. En un subgrupo de pacientes con SDRA asociado a H1N1, Luyt et. al, observaron deterioro psicológico, peor calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) y síntomas de ansiedad, depresión y trastorno de estrés postraumático (TEPT). Otra secuela importante producto de la intubación endotraqueal oral en supervivientes de SDRA es la disfagia, la cual fue estudiada en un estudio longitudinal de 5 años, donde concluyeron que un tercio de los supervivientes de SDRA intubados por vía oral tienen síntomas de disfagia que persisten después del alta hospitalaria, como es de esperarse, los pacientes que tienen una estancia mayor en la UCI, con todo lo que ello implica, tienen una recuperación más lenta de los síntomas de disfagia y deben considerarse cuidadosamente para una evaluación de la deglución para ayudar a prevenir complicaciones relacionadas a ella (*Brotsky et. al, 2017*).

Mucho se ha hablado de la “tormenta de citoquinas”, un término que se adoptó para describir la excesiva producción de factores inflamatorios que acompaña a las infecciones virales y bacterianas graves (*Teijaro et. al, 2017*). Las citoquinas proinflamatorias comúnmente más elevadas son la IL-1, IL-2, IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IFN γ y TNF, las cuales interactúan con el sistema del complemento y la cascada de coagulación para inducir a coagulación intravascular diseminada (CID), SDRA, y falla multiorgánica (*Mangalmurti et. al, 2017*). La inflamación asociada a la

“tormenta de citoquinas” comienza en el sitio local de infección y se disemina por todo el cuerpo a través de la circulación sistémica, estas respuestas inflamatorias inmunes ocurren a expensas de la función de los órganos locales, cuando se genera un edema tisular, que provoca una disminución de la perfusión tisular del órgano dañado (*Tisoncik et. al, 2012*), así lo afirma un estudio que evidencia que altos niveles de citoquinas inflamatorias poseen actividad sistémica, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos induce a granulopoyesis en los sitios de infección, proceso asociado a la producción y movilización de neutrófilos y monocitos, lo que desencadena una respuesta inmune elevada y una sobreactivación de células como polimorfonucleares y células T a nivel sistémico, llevando a diversos tejidos a un daño colateral de origen inmune y carácter inflamatorio (*Mangalmurit et. al, 2020*).

Este tipo de respuesta se ha evidenciado antes en otros virus como el SARS-CoV-1, donde hay una regulación positiva de citoquinas como IL-6 y TNF, que van a generar una respuesta proinflamatoria, de esta manera se producen una mayor cantidad de agentes inflamatorios bajo un loop positivo que va a desencadenar una respuesta inmune desregulada por la infección del virus. Del mismo modo, la infección por MERS-CoV en las células epiteliales de las vías respiratorias, genera una respuesta proinflamatoria con citoquinas tales como IL-6- IL-8 y replicación viral en macrófagos, que finalmente van a tener un papel

importante en la gravedad de la patología pulmonar generada por este agente viral (*Channappanavar et. al, 2017*). El virus de la influenza, que ataca a las células epiteliales respiratorias, afecta de la misma manera; la respuesta inflamatoria comienza cuando las células infectadas mueren por apoptosis o necrosis y el organismo responde con estímulos de inflamación aguda, activada por citoquinas proinflamatorias que van a generar en los casos más graves, daño alveolar difuso, formación de membranas hialinas y curación fibrótica (*Liu et. al, 2016*). El fenómeno de tormenta de citoquinas no es exclusivo de las patologías respiratorias, lo cierto es que patologías del sistema nervioso central como la meningitis por *streptococcus pneumoniae* también han presentado este fenómeno, se produce cuando esta bacteria, está presente en el líquido cefalorraquídeo y provoca la ruptura de la barrera hematoencefálica, generado por una respuesta de las células inmunes y leucocitos infiltrantes que van a contribuir a una respuesta inflamatoria exacerbada, con mediadores inflamatorios como TNF, INF γ , IL-6 (*Yau et. al, 2018*).

En correlación con los datos expuestos, se puede afirmar que la patología de COVID-19 es de carácter multisistémico debido a la amplia cantidad de tejidos que el virus es capaz de afectar por la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias, ya sea a través de infección directa (por ejemplo, el epitelio pulmonar) o a través de la respuesta inmune exacerbada capaz de generar daño

indirecto vía sanguínea por sobreactivación de células de la inmunidad innata y adquirida. Dado el potencial de las citoquinas para causar daño tisular, es que existe la urgente necesidad de mitigar el alza de estos mediadores inmunes para avanzar a una fase de resolución de la respuesta inmune. Datos terapéuticos sobre coronavirus antecesores como el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV, han inspirado la búsqueda y desarrollo de posibles fármacos que puedan subsanar los signos clínicos de la enfermedad COVID-19. Ligado a su fisiopatología y la alteración inmune, es que los corticosteroides surgen como una posible alternativa de tratamiento, pues son un tipo de fármaco antiinflamatorio utilizado en otras patologías que también cursan con cuadros inflamatorios como asma, condiciones alérgicas, enfermedades autoinmunes, shock séptico y cáncer. Los corticosteroides son un arma de doble filo, pues si bien, son agentes capaces de inhibir la inflamación, también afectan la respuesta inmunitaria elevando el riesgo de infección, los efectos adversos varían dependiendo de la dosis y la duración de la farmacoterapia, entre ellos encontramos hiperglicemia, obesidad abdominal, infecciones, osteoporosis, glaucoma, hipertensión, labilidad emocional y retardo en el crecimiento. Una revisión sistemática sobre administración de corticosteroides a pacientes con SARS no reporta beneficios en la sobrevida de los pacientes y posibles efectos adversos que incluyen necrosis avascular, psicosis, diabetes y aumento de la longevidad del cuadro. El uso de corticosteroides para reducir los efectos del de citoquinas en COVID-19 es controversial, hay que sopesar sus posibles beneficios y efectos adversos,

para lo cual se necesitan diversos ensayos clínicos bien diseñados que permitan esclarecer las condiciones bajo las cuales los corticosteroides puedan generar inmunomodulación durante la infección por SARS-CoV-2 (*Song et. al, 2020*).

Investigaciones previas sobre el SARS-CoV-2 señalan que pacientes con comorbilidad como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares son los que tienen mayores factores de riesgo para la enfermedad por SARS-CoV-2 (*B. Wang et. al, 2020*), todas estas patologías aumentan el riesgo de mortalidad, siendo las patologías cardíacas y la diabetes los componentes más importantes para predecir resultados adversos, pues ambas alteraciones pueden llegar a aumentar de dos a doce veces el riesgo de muerte, más que otras enfermedades. Según un estudio de factores de riesgo realizado por Chan et. al, de todos los pacientes contagiados por SARS-CoV-2, aproximadamente un 8% presentaba alguna enfermedad cardiovascular, de ese porcentaje, aquellos pacientes que presentaban diabetes mellitus poseían una tasa de mortalidad hasta doce veces más alta. Pacientes con COVID-19 que presentan angina inestable o infarto agudo al miocardio tienen una reserva cardíaca deficiente, menor tolerancia a la neumonía grave y tienen más probabilidades de desarrollar una insuficiencia cardíaca, lo que conduce a un deterioro aún mayor (*Li et. al, 2020*).

Una de las investigaciones realizadas por Corrales-Medina et. al, y otra realizada por Li et. al, concluyeron que la hospitalización por neumonía y la estadía en UCI están asociadas a mayor riesgo de desarrollo de lesión cardiovascular en comparación con pacientes que no necesitaron hospitalización. Se establece que hay una estrecha relación entre las infecciones agudas del tracto respiratorio y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares como insuficiencia cardíaca aguda, síndrome de arteria coronaria, resistencia vascular pulmonar aumentada, aumento de la postcarga ventricular derecha y disminución de la precarga ventricular izquierda, accidentes cerebrovasculares isquémicos, Li et. al, indica que al menos un 8% de los pacientes con COVID-19 internados en UCI sufrieron una lesión cardíaca aguda, resultados que se contrastan con estudios de imagen por resonancia nuclear magnética realizados por Puntmann et. al, en pacientes recuperados recientemente de la infección por COVID-19, el cual indica un compromiso cardíaco en un 78% de los pacientes e inflamación del miocardio activa en un 60% de los pacientes evaluados, independiente de la gravedad del cuadro, tiempo de diagnóstico, curso general de la enfermedad aguda o condiciones preexistentes, lo que indica que aquellos casos que no presentan manifestaciones graves de COVID-19 pueden generar de igual manera cierto grado de daño miocárdico. Mientras el foco de investigación se centra en la inflamación aguda y daño del miocardio, los efectos a largo plazo del desarrollo de miocarditis y el daño cardíaco no han sido dilucidados. Un estudio realizado en pacientes con miocarditis aguda y pacientes que superaron la patología, indica

que los principales síntomas relacionados a corto y largo plazo son taquicardia ventricular monomórfica y arritmias ventriculares. (*Peretto et. al, 2020*)

Debido a que el SARS-CoV-2 no solo afecta al tejido pulmonar, es posible que se presenten secuelas a largo plazo de tipo cardiovasculares, porque la actividad inflamatoria y procoagulante elevada puede persistir después de la resolución de la infección, lo que puede indicar daño al sistema cardiovascular, como se presentó en un estudio con seguimiento de 12 años a 25 personas sobrevivientes al virus SARS-CoV-1, en donde el 40% siguió con anomalías cardiovasculares, como daño miocárdico, insuficiencia cardíaca y arritmias, entre otras complicaciones (*Leung et. al, 2020*).

Sin lugar a dudas la patología producida por el virus SARS-CoV-2 genera alteraciones que tienen directa incidencia sobre la calidad de vida de quien padece la enfermedad, la función pulmonar de paciente secuelado por COVID-19 se ve disminuida, evidenciado por la alteración en la capacidad de difusión de la membrana alveolo capilar, además de patrones restrictivos y obstructivos que pueden limitar la capacidad de ventilación y los volúmenes del sistema respiratorio. Autopsias realizadas a pacientes de COVID-19 revelan distinto grado de destrucción alveolar y fibrosis intersticial pulmonar, estos hallazgos

respaldan y explican la presencia de factores limitantes en la función pulmonar (Torres *et. al*, 2020).

La evidencia presentada asevera que un posible mecanismo de daño miocárdico a largo plazo es la fibrosis intersticial, lo que podría limitar el gasto cardíaco y por consiguiente la tolerancia al esfuerzo por falla de bomba, se sugiere ahondar más en estos mecanismos y las posibles secuelas que pudiera generar a largo plazo. Finalmente, es importante señalar que aquellos pacientes internados en unidades de cuidados intensivos y requieren soporte ventilatorio, poseen un elevado riesgo de desarrollar síndrome de dismovilidad y debilidad muscular por su condición de salud. Si se correlacionan los datos expuestos, todo indica que la disminución de la tolerancia al esfuerzo puede ser una de las principales secuelas determinadas por la patología del COVID-19, a partir de esto, la rehabilitación cardiorrespiratoria y el ejercicio terapéutico deben ser estrategias de primera línea una vez superada la patología, que permitan sopesar el daño producido y mejorar la calidad de vida de los usuarios.

Al igual que con los virus SARS-CoV-1 y MERS-CoV, se demostró que el SARS-CoV-2 también infecta al tracto gastrointestinal (Ding *et. al*, 2020), por lo que la transmisión vía fecal-oral del virus es altamente probable y a la fecha las medidas de control de contagio se han focalizado en el sistema respiratorio, ignorando la potencial transmisión por esta otra vía, en donde las muestras de ARN viral

salieron positivas incluso después de que las muestras nasofaríngeas salieran negativas para SARS-CoV-2 (*Cheng et. al, 2020*).

El virus SARS-CoV-1, presenta una patología sistémica, que puede afectar al aparato gastrointestinal, y presenta una vía de infección por la vía fecal. Por lo que un estudio realizado en 2.023 pacientes que fueron contagiados por SARS-CoV-2, reveló que el 79% de los pacientes presentaban síntomas gastrointestinales, como diarrea, disminución del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal entre otros, y se detectó que entre el 36% y el 53% de estos pacientes informó una alta precisión de detección de ácidos nucleicos en muestra de heces (*Tian et. al, 2020*).

Otro foco de infección ha sido el sistema hepático, donde según Lozano-Sepulveda et. al, podría ser debido a la hipoxia causada por la infección respiratoria, según Ye et. al, puede ser debido a la relación bidireccional de la vena porta con el intestino y el hígado y según Zhang et. al, puede deberse a la unión directa del virus con los colangiocitos, en los cuales encontró evidencia de presencia de receptores de la ECA II. Por otro lado, Lu et. al, en 2019 encontraron que la linfocitopenia y los niveles de PCR estuvieron presentes independientemente de la lesión hepática, por lo que concluyó que el mecanismo principal de daño hepático debía ser la tormenta de citoquinas inflamatorias que

se desarrolla durante la enfermedad o que otro factor pueden ser los altos niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP) que pueden causar congestión hepática ya que esto aumentaría la presión en la aurícula derecha e impediría el correcto retorno venoso, sin embargo, hay pacientes que presentan daño hepático sin la utilización de ventilación mecánica, por lo que estaría descartado como mecanismo principal, un estudio encontró relación entre la cantidad de días de hospitalización con el nivel de daño hepático, concluyendo que la administración de fármacos como lopinavir y ritonavir podrían estar causando parte del daño (*Fan et. al, 2020*).

La fisiopatología del daño en el tejido hepático inducida por SARS-CoV-2 aun no está del todo dilucidada, sin embargo, se puede deber a una infección directa y/o a la hepatotoxicidad que generan los fármacos administrados (*Ye et. al, 2020*), del mismo modo el SARS-CoV-1 afecta al tejido hepático, a través de la ECA II, que se expresa de manera abundante en las células del hígado y así generar una cascada inflamatoria, por lo que puede tener directa relación con la infección del SARS-CoV-2, al compartir el mismo receptor y hay evidencia de que puede generar daño hepático en pacientes infectados por SARS-CoV-1, por los medicamentos para tratar la enfermedad. Del mismo modo, el virus MERS-CoV, llega a dañar al hígado a través de su receptor DPP-4 que se expresa

abundantemente en el hígado y así puede provocar necrosis en células hepáticas, e infiltración de macrófagos (*Xu et. al, 2020*).

Se ha demostrado que SARS-CoV-1 afecta al cerebro gracias a estudios de microscopía electrónica que confirman una infección viral en las neuronas, dentro de los informes se describe que el cerebro es un objetivo adicional del SARS-CoV-1, el cual utiliza el mismo receptor que su sucesor como método de ingreso e infección en el cuerpo humano, este podría inducir manifestaciones neurológicas, como polineuropatía, encefalitis y accidentes cerebrovasculares por el daño inflamatorio que este genera. Del mismo modo, el virus MERS-CoV es potencialmente neuro invasivo, el cual podría provocar accidente cerebrovascular isquémico, neuropatías infecciosas y algunas personas presentaron convulsiones. Estos antecedentes, indican que la infección por COVID-19 podría traer complicaciones neurológicas de tipo aguda o crónicas debido a la similitud que posee SARS-CoV-2 con sus antecesores (*Beghi et. al, 2020*). La expresión de ECA II en el tejido cerebral, indica y reafirma que puede ser susceptible al daño por SARS-CoV-2, y así provocar una lesión aguda, lo que podría ser la base para cambios neurodegenerativos posteriores (*Wang et. al, 2020*), esto plantea la posibilidad de la presentación de más pacientes con manifestaciones neurológicas en el brote en curso de COVID-19 (*Baig, 2020*).

La ruta hematológica parece ser una de las vías más probables para que el SARS-CoV-2 llegue al cerebro, para lo cual debería cruzar la barrera hematoencefálica, esto explicaría varios de los síntomas cerebrovasculares que se han observado en algunos pacientes (*Kumar et. al, 2020*), pero también están en estudio otras rutas hacia el SNC como lo es por medio de la placa cribiforme del hueso etmoides en las proximidades del bulbo olfatorio, deben tenerse en cuenta sobre todo por los síntomas presentes en algunos casos activos de COVID-19 como anosmia y disgeusia, acompañadas de signos y síntomas neurológicos (*Baig, 2020*). La anosmia se observó en el 73% de los pacientes antes de ser diagnosticados y fue el síntoma inicial en el 26.6% de ellos (*Kaye et. al, 2020*).

La mayoría de las alteraciones neurológicas se produjeron al principio de la enfermedad (con una mediana de tiempo antes del ingreso hospitalario de 1-2 días), a excepción de la enfermedad cerebrovascular y el deterioro de conciencia. En un análisis realizado donde se incluyeron 214 pacientes, hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, el 36,4% presentó manifestaciones del sistema nervioso, donde un 24,8% tuvo afectaciones a nivel del SNC y un 8,9% al SNP (sistema nervioso periférico). En pacientes con manifestaciones del SNC, los síntomas más comunes fueron mareos y dolor de cabeza y los síntomas más comunes a nivel del SNP fueron la alteración del gusto y olfato. Las manifestaciones del sistema nervioso fueron significativamente más frecuentes en las infecciones graves en comparación con las no graves (45,5% y 30,2%

respectivamente), especialmente enfermedad cerebrovascular aguda, alteración de la conciencia y lesión del músculo esquelético (Mao et. al, 2020).

La gran mayoría de los autores piensa que es muy pronto para poder determinar algún tipo de complicación a largo plazo por la infección del SARS-CoV-2, sin embargo, aun así, hay que realizar un seguimiento y prevención a las personas sobrevivientes a este virus, debido al daño sistémico que este genera y a la evidencia que se tiene con infecciones por virus de gran similitud.

Panupattanapong, Brooks y Ronconi et. al, encontraron evidencia de una secuela por infección por COVID-19 preocupante, donde niños que ya se han recuperado de la infección desarrollaron un síndrome inflamatorio severo con características similares a la enfermedad de Kawasaki o síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos (inflamación de los vasos sanguíneos), estas características incluían fiebre, conjuntivitis, respuestas hiperinflamatorias, marcadores inflamatorios elevados e inmunodeficiencia, además de hipotensión, compromiso cardíaco, GI, renal, dermatológico y neurológico. Las complicaciones neurológicas aún no están del todo estudiadas, y una manifestación que ha llamado la atención, es el síndrome de Guillain-Barré que han presentado algunos pacientes que han contraído el virus SARS-CoV-2. Así lo describe Zhao et. al, en un estudio de una mujer de 61 años, que tuvo examen de SARS-CoV-

2 positivo y que presentaba debilidad y pérdida de la fuerza muscular en ambas extremidades inferiores, además de presentar arreflexia y pérdida de la sensibilidad mientras avanzaban los días, para luego mejorar hasta que fue dada de alta al día 30. Bridwell et. al, manifiesta que se encontraron 5 casos en Italia y 2 en Wuhan con síndrome de Guillain-Barré en condiciones similares al caso mencionado anteriormente, ya que todos los pacientes tenían un cuadro respiratorio producto del SARS-CoV-2. Los autores reportan cierta correlación entre la infección por SARS-CoV-2 y el síndrome de Guillain-Barré, pero también manifiestan la necesidad de realizar más estudios para ver la verdadera interacción entre este virus y esta complicación de carácter neurológica (*Trujillo et. al, 2020*).

Como se puede observar, son muchos los posibles signos y síntomas neurológicos asociados a una infección por SARS-CoV-2, sin embargo, aún no se esclarecen los mecanismos de ingreso del virus al cerebro, ni porqué algunos pacientes tienen manifestaciones nerviosas graves mientras que otros pueden no desarrollar sintomatología alguna. Es importante descartar la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes ingresados solo con síntoma/s neurológico/s, ya que puede que sea la única manifestación de la infección por el virus y que el resto de los síntomas más conocidos se desarrolle con posterioridad, de esta forma se puede detectar más temprano y realizar un mejor abordaje médico.

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una patología que se presenta en algunos pacientes que son infectados por SARS-CoV-2, los niveles de nitrógeno ureico en sangre y el nivel de creatinina fueron más altos en pacientes graves con COVID-19 (Cao et. al, 2020), pero los mecanismos fisiopatológicos aún no están del todo dilucidados. Como indica Longo et. al, el riñón puede tener una afectación “prerrenal, intrínseca, y postrenal”, por lo que etiológicamente se tiene una idea de como las consecuencias de la infección por este virus, pueden desencadenar una IRA. Como indica Han et. al, el daño renal se manifiesta con anomalías en el análisis de orina, ya que se encuentran aumentos de niveles de creatinina en sangre y nitrógeno ureico, y se suele encontrar proteinuria y hematuria. Además, el daño producido a nivel endotelial debido a la inflamación producida por citoquinas como IL-6, TNF- α entre otras, genera hipercoagulabilidad y trombosis (*Domingo et. al, 2020*), que puede afectar a los vasos sanguíneos renales y de esta manera, generar una isquemia en el riñón, por lo que estos hallazgos pueden asociarse a una condición prerrenal, que luego evoluciona a un daño intrínseco del parénquima renal, este daño prerrenal también podría producirse por una disminución en el gasto cardíaco, asociado a una insuficiencia cardíaca (*Longo et. al, 2020*).

Un mecanismo posible de la lesión renal es la rabdomiólisis, como menciona Tram et. al, en un estudio de caso de un adolescente de 15 años, el cual resultó

ser positivo para SARS-CoV-2, a pesar de presentarse sin traumatismos, realización de ejercicio físico y no contar con ningún factor de riesgo u otra comorbilidad asociada, datos clínicos indican niveles elevados de creatinina quinasa y mialgia, que logró causar daño renal. Del mismo modo Samies et. al, estudio otro caso en donde un adolescente de 16 años, cursó con un cuadro de rabdomiolisis, teniendo como factor de riesgo, ser positivo para SARS-CoV-2. No son muchos los estudios que existen en la literatura sobre la asociación de rabdomiólisis y SARS-CoV-2, sin embargo, es importante asociar estas condiciones de salud, ya que un posible gatillante de rabdomiólisis, puede ser una infección viral por SARS-CoV-2, como ya se han estudiado casos, con el virus de influenza A y SARS-CoV-1 (*Chedid et. al, 2020*).

Otro virus respiratorio que induce daño renal es el virus de la influenza A (H1N1), que produce daño renal de manera multifactorial, relacionado a disminución de la perfusión renal por hipovolemia, o por vasodilatación generalizada por sepsis, fenómenos que pueden producir necrosis tubular y complicar más el cuadro clínico, al desarrollar insuficiencia renal aguda intrínseca o glomerulonefritis aguda. Si bien, el SARS-CoV-2 no tiene las mismas características que el virus de la influenza, también genera daño inflamatorio sistémico y daña al riñón de manera multifactorial, por lo que hay que estudiar todas las posibles etiologías para un abordaje terapéutico adecuado (*Sellers et. al, 2017*).

Estudios realizados en pacientes infectados por SARS-CoV-1 indican que la insuficiencia renal aguda no es comúnmente descrita entre las infecciones provocadas por este virus, no así del virus MERS-CoV, que además de presentar alteraciones respiratorias con neumonía atípica, se describieron varios casos con IRA con una posible influencia en la gravedad de la enfermedad, esto se confirma ya que el receptor DPP-4 (receptor del virus MERS), se encuentra en el tejido renal (*Eckerle et. al, 2013*). Un estudio genético tuvo resultados sobre los genes clasificados en categorías de necrosis renal, muerte celular, nefritis, los cuales se vieron involucrados en muestras infectadas de pacientes con MERS-CoV pero no con SARS-CoV-1 (*Yeung et. al, 2016*). Si bien, la IRA no es un cuadro típico del SARS-CoV-1, los estudios corroboran una alta prevalencia de esta condición de salud en pacientes infectados con MERS-CoV y SARS-CoV-2, siendo la complicación extrapulmonar más común generada por este último y no es tan descrita por el virus SARS-COV-1 (*Martinez-Rojas et. al, 2020*).

V. CONCLUSIONES

Gracias a la evidencia recabada en esta investigación, se logró describir la fisiopatología del daño inducido por Sars-CoV-2, y que es un virus de carácter inflamatorio multisistémico, pues genera manifestaciones y consecuencias en gran parte de los sistemas del organismo humano, si bien existe un gran componente respiratorio en el desarrollo de la enfermedad, la respuesta inmune exacerbada y la capacidad del virus de invadir un gran número de tejidos a través de su receptor, aumenta las manifestaciones extrapulmonares y la diseminación del virus a través del cuerpo. Las variadas formas de presentación de la fisiopatología de COVID-19, que van desde sujetos asintomáticos hasta la muerte, otorga un carácter impredecible a la gravedad de los mecanismos del daño provocados por el virus, sin embargo, existe sólida evidencia que respalda que sujetos con alguna comorbilidad, tienen un riesgo elevado de desarrollar mayor gravedad en los síntomas sumado a un elevado riesgo de morir.

La revisión de la bibliografía, respecto a la fisiopatología del daño inducido por SARS-CoV-2, apoya el análisis de que se hace necesaria una intervención multidisciplinaria desde etapas tempranas, e incluso en aquellos casos de menor severidad, que requieren sólo manejo ambulatorio, encontrándose dentro de la intervención kinesiológica, problemas como: disminución de la ventilación

alveolar, que puede evidenciarse por disminución del ruido respiratorio bronquial y presencia de cruídos de alta frecuencia a la auscultación; abolición de la ventilación alveolar en territorio alveolar colapsado, evidenciado por abolición del ruido respiratorio normal a la auscultación, y presencia de matidez a la percusión; aumento de la resistencia al paso del aire por presencia de edema y secreciones en vía aérea de conducción, evidenciado por la presencia (aunque menos común) de sibilancias y cruídos de media frecuencia en la auscultación; disminución de la tolerancia al esfuerzo, ocasionada tanto por el reposo prolongado, como por la respuesta inflamatoria a nivel neurológico, vascular y muscular, lo que podría evaluarse en pacientes recuperados a través de un test de marcha de 6 minutos, o bien, desde su estadía en UPC (unidad de paciente crítico) , a través de FSS-ICU, y mediante una escala de Disnea de Borg; aumento de la presión arterial sistémica producto de una disregulación del tono vascular, lo que no sólo afecta a nivel de vasos sanguíneos, sino que también repercute a nivel cardíaco, lo que podría manejarse a través una rigurosa dosificación de ejercicio físico, supervisado y continuo, en un programa de rehabilitación cardiovascular; disminución de la fuerza muscular respiratoria, evidenciada a través de una pimometría, lo que repercute no solo en la función respiratoria, sino que también en la función cardiovascular, por lo que es necesario incluir una evaluación a través de la pimometría, y una intervención rigurosa según las necesidades; disminución de la fuerza en distintos grupos musculares; alteración de la coordinación y equilibrio; alteración del ánimo; y falta

de redes de apoyo, son también parte de los problemas que como kinesiólogos se deben abordar con una mirada interprofesional e interdisciplinar.

Aún falta mucha evidencia que permita dilucidar la fisiopatología exacta, las secuelas clínicas que pudiesen desarrollar los pacientes post COVID-19, así como el tratamiento farmacológico ideal o la efectividad de las vacunas preventivas, sin embargo, el alto índice de contagio, y la alta prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles a nivel mundial, exigen orientar las medidas sanitarias hacia la prevención del contagio y el control de la diseminación del virus.

VI. BIBLIOGRAFÍA

Abboud, H., Abboud, F. Z., Kharbouch, H., Arkha, Y., El Abbadi, N., & El Ouahabi, A. (2020). COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurgery*.

Anderson, J., Schauer, J., Bryant, S., & Graves, C. R. (2020). The use of convalescent plasma therapy and remdesivir in the successful management of a critically ill obstetric patient with novel coronavirus 2019 infection: A case report. *Case Reports in Women's Health*, e00221

Asadi-Pooya, A. A., & Simani, L. (2020). Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 116832.

Babapoor-Farrakhan, S., Gill, D., Walker, J., Rasekhi, R. T., Bozorgnia, B., & Amanullah, A. (2020). Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences*, 117723.

Baig AM, Sanders EC (2020) Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*.

Baig, A.M. (2020). Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS neuroscience & therapeutics*, 26(5), 499.

Beghi, E., Feigin, V., Caso, V., Santalucia, P., & Logroscino, G. (2020). COVID-19 infection and neurological complications: present findings and future predictions. *Neuroepidemiology*, 54(4),1-6.

Boukhris, M., Hillani, A., Moroni, F., Annabi, M. S., Addad, F., Ribeiro, M. H., ... & Vilca, L. M. (2020). Cardiovascular implications of the COVID-19 pandemic: a global perspective. *Canadian Journal of Cardiology*.

Bover-Bauza, C., Osona, B., Gil, J. A., Peña-Zarza, J. A., & Figuerola, J. (2020, October). Resultados a largo plazo de la neumonía necrotizante. In *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma.

Brack, M. C., Lienau, J., Kuebler, W. M., & Witzenrath, M. (2019). Cardiovascular sequelae of pneumonia. *Current opinion in pulmonary medicine*, 25(3), 257-262.

Bridwell, R., Long, B., & Gottlieb, M. (2020). Neurologic complications of COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*.

Brodsky, M. B., Huang, M., Shanholtz, C., Mendez-Tellez, P. A., Palmer, J. B., Colantuoni, E., & Needham, D. M. (2017). Recovery from dysphagia symptoms after oral endotracheal intubation in acute respiratory distress

Caress, J. B., Castoro, R. J., Simmons, Z., Scelsa, S. N., Lewis, R. A., Ahlawat, A., & Narayanaswami, P. (2020). COVID-19–associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle & nerve*, 62(4), 485-491.

Carvajal Carvajal, C. (2017). El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(2), 90-100.

Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017, July). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 39, No. 5, pp. 529-539). Springer Berlin Heidelberg.

Chedid, N. R., Udit, S., Solhjoui, Z., Patanwala, M. Y., Sheridan, A. M., & Barkoudah, E. (2020). COVID-19 and Rhabdomyolysis. *Journal of general internal medicine*, 35(10), 3087-3090.

Chen, Y., Chen, L., Deng, Q., Zhang, G., Wu, K., Ni, L., ... & Yang, J. (2020). The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*.

Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., ... & Xu, G. (2020). Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *MedRxiv*.

Cheng, Y., Wang, W., Wu, L., & Cai, G. (2020). SARS-CoV-2-Related kidney injury: Current concern and challenges. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 1-10.

Choudhry, H., Bakhrebah, M. A., Abdulaal, W. H., Zamzami, M. A., Baothman, O. A., Hassan, M. A., ... & Zakaria, M. K. (2019). Middle East respiratory syndrome: pathogenesis and therapeutic developments. *Future Virology*, 14(4), 237-246.

Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2015;313(3):264–274.

Denke, C., Balzer, F., Menk, M., Szur, S., Brosinsky, G., Tafelski, S., ... & Deja, M. (2018). Long-term sequelae of acute respiratory distress syndrome caused by severe community-acquired pneumonia: Delirium-associated cognitive impairment and post-traumatic stress disorder. *Journal of International Medical Research*, 46(6), 2265-2283.

Departamento de epidemiología Minsal, Informe epidemiológico N°18, Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19), 2020.

Ding, S., & Liang, T. J. (2020). Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen with Potential Fecal-Oral Transmission: A COVID-19 Virological and Clinical Review.

Domingo, P., Mur, I., Pomar, V., Corominas, H., Casademont, J., & de Benito, N. (2020). The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine*, 58, 102887.

Eckerle, I., Müller, M. A., Kallies, S., Gotthardt, D. N., & Drosten, C. (2013). In-vitro renal epithelial cell infection reveals a viral kidney tropism as a potential mechanism for acute renal failure during Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus infection. *Virology journal*, 10(1), 359.

Efe IE, Aydin OU, Alabulut A, Celik O, Aydin K (2020) COVID-19-associated encephalitis mimicking glial tumor: a case report. *World Neurosurg.* 140:46–48.

Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. *bioRxiv*, 2020.

Fan, E., Beitler, J. R., Brochard, L., Calfee, C. S., Ferguson, N. D., Slutsky, A. S., & Brodie, D. (2020). COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted?. *The Lancet Respiratory Medicine*.

Felsenstein, S., Herbert, J. A., McNamara, P. S., & Hedrich, C. M. (2020). COVID-19: immunology and treatment options. *Clinical Immunology*, 108448.

Fraser, E. (2020). Long term respiratory complications of covid-19.

Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T., Darmon, M., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020). Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*, 1-10

Gattinoni, L., Chiumello, D., & Rossi, S. (2020). COVID-19 pneumonia: ARDS or not?.

Gattinoni, L., Chiumello, D., Caironi, P., Busana, M., Romitti, F., Brazzi, L., & Camporota, L. (2020). COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?.

Ghelichkhani, P., & Esmaeili, M. (2020). Prone position in management of COVID-19 patients; a commentary. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 8(1).

Gholizadeh, P., Safari, R., Marofi, P., Zeinalzadeh, E., Pagliano, P., Ganbarov, K., ... & Kafil, H. S. (2020). Alteration of Liver Biomarkers in Patients with SARS-CoV-2 (COVID-19).

Han, X., & Ye, Q. (2020). Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. *Journal of medical virology*.

Henry, B. M., Vikse, J., Benoit, S., Favaloro, E. J., & Lippi, G. (2020). Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone

system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clinica Chimica Acta*.

Hosoki, K., Chakraborty, A., & Sur, S. (2020). Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.

Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (Lond. Engl.)* 2020, 395, 497–506.

Huarcaya-Victoria, J. (2020). Consideraciones sobre la salud mental en la pandemia de COVID-19. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(2), 327-34.

Ibarra Cornejo, José Luis, Fernández Lara, María José, Aguas Alveal, Elena Viviana, Pozo Castro, Alex Felipe, Antillanca Hernández, Bárbara, & Quidequeo Reffers, Diego Galvarino. (2017). Efectos del reposo prolongado en adultos mayores hospitalizados. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(4), 439-444.

Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.

Kallet, R. H. (2015). A comprehensive review of prone position in ARDS. *Respiratory care*, 60(11), 1660-1687.

Kaye, R., Chang, C. D., Kazahaya, K., Brereton, J., & Denny III, J. C. (2020). COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 0194599820922992.

Kumar, A., Pareek, V., Prasoorn, P., Faiq, M. A., Kumar, P., Kumari, C., & Narayan, R. K. (2020). Possible routes of SARS-CoV-2 invasion in brain: In context of neurological symptoms in COVID-19 patients. *Journal of neuroscience research*, 98(12), 2376-2383.

Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., ... Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*.

Leung, T. Y. M., Chan, A. Y. L., Chan, E. W., Chan, V. K. Y., Chui, C. S. L., Cowling, B. J., ... & Ip, P. (2020). Short-and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 2190-2199.

Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., ... & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, 109(5), 531-538.

Li, G., He, X., Zhang, L., Ran, Q., Wang, J., Xiong, A., ... & Chang, C. (2020). Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *Journal of autoimmunity*, 102463.

Lin, S. H., Zhao, Y. S., Zhou, D. X., Zhou, F. C., & Xu, F. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome. *Genes & Diseases*.

Lippi, G., Lavie, C. J., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*.

Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., ... & Yang, D. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of medical virology*, 92(5), 491-494.

Liu, Q., Zhou, Y. H., & Yang, Z. Q. (2016). The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cellular & molecular immunology*, 13(1), 3-10.

Longo, D. L., Jameson, J. L., & Kasper, D. (2011). *Harrison's Principles of Internal Medicine: Volume 2*. Macgraw-Hill.

Lozano-Sepulveda, S. A., Galan-Huerta, K., Martínez-Acuña, N., Arellanos-Soto, D., & Rivas-Estilla, A. M. (2020). SARS-CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that?.

Lu L, Shuang L, Manman X, et al. Risk factors related to hepatic injury in patients with corona virus disease 2019. medRxiv preprint.

Lukiw, W.J., Pogue, A. & Hill, J.M. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol* (2020).

Ma, C., Cong, Y., & Zhang, H. (2020). COVID-19 and the Digestive System. *The American Journal of Gastroenterology*.

Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., ... & Miao, X. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683-690.

Martinez-Rojas, M. A., Vega-Vega, O., & Bobadilla, N. A. (2020). Is the kidney a target of SARS-CoV-2?. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 318(6), F1454-F1462.

Mishra, A. K., Sahu, K. K., George, A. A., & Lal, A. (2020). A review of cardiac manifestations and predictors of outcome in patients with COVID-19. *Heart & Lung*.

Mo, X., Jian, W., Su, Z., Chen, M., Peng, H., Peng, P., ... Zhong, N. (2020). Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal*, 2001217.

Morales, O. A. S., Rubio, A. M., Yomayusa, N., Gamba, N., & Fernández, M. G. (2020). Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): De los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*.

Musa, S. (2020). Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now?. *Arab Journal of Gastroenterology*.

Naicker, S., Yang, C. W., Hwang, S. J., Liu, B. C., Chen, J. H., & Jha, V. (2020). The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International*, 97(5), 824-828.

Nishiga, M., Wang, D. W., Han, Y., Lewis, D. B., & Wu, J. C. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 543-558.

Nowotny N, Kolodziejek J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(16):pii=20781.

Orenes-Piñero, E., Baño, F., Navas-Carrillo, D., Moreno-Docón, A., Marín, J. M., Misiego, R., & Ramírez, P. (2020). Evidences of SARS-CoV-2 virus air transmission indoors using several untouched surfaces: A pilot study. *Science of The Total Environment*, 751, 142317

Pallanti, S., Grassi, E., Makris, N., Gasic, G. P., & Hollander, E. (2020). Neurocovid-19: A clinical neuroscience-based approach to reduce SARS-CoV-2 related mental health sequelae. *Journal of Psychiatric Research*, 130, 215-217.

Panupattanapong S, Brooks EB (2020) New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response *Cleve. Clin J Med*.

Papadakis KA, Prehn J, Nelson V, Cheng L, Binder SW, Ponath PD, Andrew DP, and Targan SR. The role of thymus-expressed chemokine and its receptor CCR9 on lymphocytes in the regional specialization of the mucosal immune system. *J Immunol* 165: 5069-5076, 2000.

Parsons T, Banks S, Bae C, Gelber J, Alahmadi H, Tichauer M (2020) COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neurol*.

Peretto G, Sala S, Rizzo S, et al.: Ventricular Arrhythmias in Myocarditis: Characterization and Relationships With Myocardial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet] Elsevier USA, 2020 [cited 2020 Apr 22]; 75:1046–1057.

Petersen, E., Koopmans, M., Go, U., Hamer, D. H., Petrosillo, N., Castelli, F., ... & Simonsen, L. (2020). Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *The Lancet infectious diseases*.

Phua, J., Weng, L., Ling, L., Egi, M., Lim, C.-M., Divatia, J. V., ... Du, B. (2020). Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet Respiratory Medicine*.

Pons, S., Fodil, S., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020). The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care*, 24(1), 1-8.

Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., ... Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557

Pérez, R., González, Q. C., Acuña, M., Rosales, Q. R., Fernando, Q. F., Bernal, D., ... & Fuenzalida, L. M. Recomendaciones de Manejo Farmacológico en Pacientes Pediátricos con Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).

Ramadan, N., & Shaib, H. (2019). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A review. *Germs*, 9(1), 35.

Rha, B., Rudd, J., Feikin, D., Watson, J., Curns, A. T., Swerdlow, D. L., Pallansch, M. A., Gerber, S. I., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2015). Update on the epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection, and guidance for the public, clinicians, and public health authorities - January 2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 64(3), 61–62.

Rodriguez-Morales, A. J., Gallego, V., Escalera-Antezana, J. P., Méndez, C. A., Zambrano, L. I., Franco-Paredes, C., Suárez, J. A., Rodriguez-Enciso, H. D., Balbin-Ramon, G. J., Savio-Larriera, E., Risquez, A., & Cimerman, S. (2020). COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel medicine and infectious disease*

Rodriguez-Morales, A. J., Rodriguez-Morales, A. G., Méndez, C. A., & Hernández-Botero, S. (2020). Tracing New Clinical Manifestations in Patients with COVID-19 in Chile and Its Potential Relationship with the SARS-CoV-2 Divergence. *Current Tropical Medicine Reports*.

Rosales, Q. R., González, Q. C., Arancibia, J. M., Pavez, D., Bernal, Q. F., Pérez, R., ... & de Enfermedades Respiratorias, S. C. Recomendaciones de Estudio y Manejo Farmacológico en Pacientes Adultos con Sospecha de Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).

Salehi, S., Reddy, S., & Gholamrezanezhad, A. (2020). Long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19): what we know and what to expect. *Journal of thoracic imaging*, 35(4), W87-W89.

Samies, N. L., Pinninti, S., & James, S. H. (2020). Rhabdomyolysis and acute renal failure in an adolescent with coronavirus disease 2019. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 9(4), 507-509.

Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 323(18), 1824-1836.

Sardu, C., Gambardella, J., Morelli, M. B., Wang, X., Marfella, R., & Santulli, G. (2020). Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1417.

Sasannejad, C., Ely, E. W., & Lahiri, S. (2019). Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Critical care*, 23(1), 352.

Scavone, C., Brusco, S., Bertini, M., Sportiello, L., Rafaniello, C., Zoccoli, A., ... & Capuano, A. (2020). Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next?. *British Journal of Pharmacology*.

Sellers, S. A., Hagan, R. S., Hayden, F. G., & Fischer, W. A. (2017). The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and other respiratory viruses*, 11(5), 372-393.

Sharif-Askari, N. S., Sharif-Askari, F. S., Mdkhana, B., Al Heialy, S., Ratemi, E., Alghamdi, M., ... & Halwani, R. (2020). Effect of common medications on the expression of SARS-CoV-2 entry receptors in liver tissue.

Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., ... Duhamel, A. (2020). High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*.

Sims, A. C., Burkett, S. E., Yount, B., & Pickles, R. J. (2008). SARS-CoV replication and pathogenesis in an in vitro model of the human conducting airway epithelium. *Virus research*, 133(1), 33-44.

Siripanthong, B., Nazarian, S., Muser, D., Deo, R., Santangeli, P., Khanji, M. Y., ... Chahal, C. A. A. (2020). Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*.

Song, M., Li, Z. L., Zhou, Y. J., Tian, G., Ye, T., Zeng, Z. R., ... & Liu, J. B. (2020). Gastrointestinal involvement of COVID-19 and potential faecal transmission of SARS-CoV-2. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 21(9), 749-751.

Song, Y., Zhang, M., Yin, L., Wang, K., Zhou, Y., Zhou, M., & Lu, Y. (2020). COVID-19 Treatment: Close to a Cure? – A Rapid Review of Pharmacotherapies for the Novel Coronavirus. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 106080

Tian, Y., Rong, L., Nian, W., & He, Y. (2020). gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 51(9), 843-851.

Torres-Castro, R., Vasconcello-Castillo, L., Alsina-Restoy, X., Solís-Navarro, L., Burgos, F., Puppo, H., & Vilaró, J. (2020). Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*.

Tram, N., Chiodini, B., Montesinos, I., Vicinanza, A., Beretta-Piccoli, X., Gubbelmans, N., ... & Ismaili, K. (2020). Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury as Leading COVID-19 Presentation in an Adolescent. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(10), e314-e315.

Trujillo, G. L. M., Valenzuela, F. S., & von Oettinger, G. A. (2020). Relación Entre Covid-19 Y Síndrome De Guillain-Barre En Adultos. Revisión Sistemática. Neurología.

Teijaro, J. R. (2017, July). Cytokine storms in infectious diseases. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 39, No. 5, pp. 501-503). Springer Berlin Heidelberg.

Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., & Katze, M. G. (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 76(1), 16-32.

Toscano, G., Palmerini, F., Ravaglia, S., Ruiz, L., Invernizzi, P., Cuzzoni, M. G., ... & Cavallini, A. (2020). Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*.

Vallamkondu, J., John, A., Wani, W. Y., Ramadevi, S., Jella, K. K., Reddy, P. H., & Kandimalla, R. (2020). SARS-CoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 165889.

Walls, A. C., Tortorici, M. A., Bosch, B.-J., Frenz, B., Rottier, P. J. M., DiMaio, F., ... Veesler, D. (2016). Cryo-electron microscopy structure of a coronavirus spike glycoprotein trimer. *Nature*, 531(7592), 114–117.

Wang J, Li F, Wei H, Lian ZX, Sun R, and Tian Z. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med* 211: 2397-2410, 2014

Wang, B., Li, R., Lu, Z., & Huang, Y. (2020). Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*, 12(7), 6049.

Wang, F., Kream, R. M., & Stefano, G. B. (2020). Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e928996-1.

Werion, A., Belkhir, L., Perrot, M., Schmit, G., Aydin, S., Chen, Z., ... & Yombi, J. C. (2020). SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney international*.

Wong, S. H., Lui, R. N., & Sung, J. J. (2020). Covid-19 and the Digestive System. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*.

Wu, D., Wu, T., Liu, Q., & Yang, Z. (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *International Journal of Infectious Diseases*.

Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., ... Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*.

Xiang, P., Xu, X.M., Gao, L.L., Wang, H.Z., Xiong, H.F., Li, R.H., et al., 2020. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis. *ChinaXiv T202003*, 00015.

Xu, J., Zhao, S., Teng, T., Abdalla, A. E., Zhu, W., Xie, L., ... & Guo, X. (2020). Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*, 12(2), 244.

Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D., & Zheng, X. (2020). Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*, 40(5), 998-1004.

Xu, Z.; Shi, L.; Wang, Y.; Zhang, J.; Huang, L.; Zhang, C.; Liu, S.; Zhao, P.; Liu, H.; Zhu, L.; et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020

Yau, B., Hunt, N. H., Mitchell, A. J., & Too, L. K. (2018). Blood–Brain Barrier Pathology and CNS Outcomes in *Streptococcus pneumoniae* Meningitis. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3555.

Ye, Q., Wang, B., Zhang, T., Xu, J., & Shang, S. (2020). The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 319(2), G245-G252.

Yeung, M. L., Yao, Y., Jia, L., Chan, J. F., Chan, K. H., Cheung, K. F., ... & Yiu, M. K. (2016). MERS coronavirus induces apoptosis in kidney and lung by upregulating Smad7 and FGF2. *Nature microbiology*, 1(3), 1-8.

Zaim, S., Chong, J. H., Sankaranarayanan, V., & Harky, A. (2020). COVID-19 and multi-organ response. *Current Problems in Cardiology*, 100618.

Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020.

Zhang, X., Cai, H., Hu, J., Lian, J., Gu, J., Zhang, S., ... Yang, Y. (2020). Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *International Journal of Infectious Diseases*.

Zhang, Y., Zheng, N., Hao, P., Cao, Y., & Zhong, Y. (2005). A molecular docking model of SARS-CoV S1 protein in complex with its receptor, human ACE2. *Computational biology and chemistry*, 29(3), 254-257.

Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., & Chen, S. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *The Lancet Neurology*, 19(5), 383-384.

Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020.

Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S (2019) Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neuro*