

Artículo de Revisión

**Afectación Respiratoria y Sistémica producida por el Virus SARS-Cov-2.
Respiratory and Systemic Affection Produced by the SARS-CoV-2 Virus.**

González Aguilar Vivian*, Yenddy Carrero Castillo**, Lisette Mendoza***, Chiquinquirá Silva de Méndez****, Batista Castro Zenia*****

* Universidad Técnica de Ambato Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina Ambato- Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0002-9953-4464>

**Universidad Técnica de Ambato. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina. Ambato- Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0003-4050-4468>

*** Hospital Sur de Quito. Quito-Ecuador

****Universidad Técnica de Ambato Facultad Ciencias de la Salud Medicina Ambato Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0003-2013-8907>

***** Universidad Técnica de Ambato. Facultad. Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina. Ambato - Ecuador <https://orcid.org/0000-0002-8083-2805>
yenddy carrero@yahoo.es

Recibido: 28 de mayo del 2021

Revisado: 12 de julio del 2021

Aceptado: 10 de agosto del 2021

Resumen.

Introducción: En el año 2019 surge un brote en Wuhan cuyo agente etiológico fue identificado como un virus de ARN monocatenario perteneciente a la familia Coronaviridae con algunas características atípicas al ya conocido SARS por lo cual se denominó SARS-CoV-2, con una alta capacidad mutagénica que afecta a los neumocitos II y células bronquiales epiteliales ciliadas. Existen ciertas patologías asociadas con la severidad de la presentación clínica, tales como: enfermedades cardiovasculares concomitantes, hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad renal, cáncer y otras condiciones relacionadas con la inmunodeficiencia. Datos recientes también describen síntomas gastrointestinales, daño cardíaco, vasculitis, disfunción renal y trombocitopenia. en pacientes con SARS-CoV-2 positivo.

Objetivo: Conocer la fisiopatología y los cambios histológicos observados durante la infección por SARS-CoV-2, que permitan ampliar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática de estudios realizados durante el año 2020, en buscadores científicos utilizando los operadores booleanos relacionados con la afectación respiratoria y sistémica de SARS-CoV-2.

Resultados: La revisión de las alteraciones morfofuncionales que produce el virus SARS CoV 2, establecen como afectación fundamental lesiones en endotelio vascular de varios órganos como pulmón, hígado, riñón e intestino, lo que se acompaña de edema tisular e hipercoagulabilidad, debido a tormenta de citoquinas, activación del complemento y presencia de factores protrombóticos, lo que provoca sepsis, inflamación e hipoxia. Clínica y morfológicamente el pulmón es el órgano más afectado en todos los casos revisados, se identifica en la fase exudativa y proliferativa de la enfermedad alveolar difusa, infecciones secundarias, transformaciones desde la inflamación a la fibrosis. En el riñón, el ACE2 se expresa específicamente en túbulo provocando tubulitis, aún no se evidencia alteración glomerular a pesar de la endotelitis de los capilares glomerulares.

Conclusiones: El SARS-CoV-2 es un virus nuevo, el cual ha sido ampliamente estudiado durante este año, sin embargo, aun existen divergencias relacionadas directamente a la biología del virus, amplia capacidad mutagénica, severidad y diferencias en la presentación clínica de la enfermedad, respuesta inmunitaria,

letalidad y afectación sistémica; de allí la importancia de realizar constantes actualizaciones que permitan comprender la fisiopatología viral, en pro de optimizar el manejo de los pacientes.

Palabras Claves: SARS-CoV-2, Coronavirus, Pandemia, Sistémico, endotelio

Abstract

Introduction: In 2019 an outbreak arises in Wuhan whose etiological agent was identified as a single-stranded RNA virus belonging to the Coronaviridae family with some atypical characteristics to the already known SARS, for which it was called SARS-CoV-2, with a high capacity mutagenic affecting pneumocytes II and ciliated epithelial bronchial cells. There are certain pathologies associated with the severity of the clinical presentation, such as: concomitant cardiovascular diseases, hypertension, diabetes, obesity, kidney disease, cancer and other conditions related to immunodeficiency. Recent data also describe gastrointestinal symptoms, heart damage, vasculitis, kidney dysfunction, and thrombocytopenia. in patients with positive SARS-CoV-2.

Objective: To know the pathophysiology and histological changes observed during the infection by SARS-CoV-2, which allow to expand the knowledge of the pathogenesis of the disease.

Materials and Methods: A systematic search of studies carried out during 2020 was carried out in scientific search engines using the Boolean operators related to the respiratory and systemic involvement of SARS-CoV-2.

Results: The review of the morphofunctional alterations produced by the SARS CoV 2 virus establishes as a fundamental affection lesion in the vascular endothelium of several organs such as the lung, liver, kidney, and intestine, which is accompanied by tissue edema and hypercoagulability, due to storm of cytokines, complement activation, and the presence of prothrombotic factors, leading to sepsis, inflammation, and hypoxia. Clinically and morphologically, the lung is the most affected organ in all the cases reviewed, it is identified in the exudative and proliferative phase of diffuse alveolar disease, secondary infections, transformations from inflammation to fibrosis. In the kidney, ACE2 is expressed specifically in tubules, causing tubulitis. Glomerular alteration has not yet been evidenced despite endothelitis of the glomerular capillaries.

Conclusions: SARS-CoV-2 is a new virus, which has been extensively studied during this year, however, there are still divergences directly related to the biology of the virus, wide mutagenic capacity, severity, and differences in the clinical presentation of the virus. disease, immune response, lethality, and systemic involvement; hence the importance of making constant updates to understand viral pathophysiology, to optimize patient management.

Key Words: SARS-CoV-2, Coronavirus, Pandemic, Systemic, endothelium.

Introducción.

En la actualidad, en tiempos en que los seres humanos enfrentan problemas económicos, sociales y políticos en el mundo, se origina una pandemia que en poco tiempo ha puesto a la humanidad en riesgo, sin excluir raza, cultura, economía ni posición social. A finales del año 2019 surge la COVID-19, enfermedad de naturaleza infecciosa, producida por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2; que desde su aparición ha registrado 200 millones de casos y casi 4,25 millones de muertes en el mundo (1). Una pandemia sin precedentes que inicia cuando las enfermedades infecciosas dejaban de ser la primera causa de muerte en muchos países, siendo el envejecimiento poblacional el asociado al

incremento de las enfermedades crónicas y al cáncer (1).

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae con una alta capacidad mutagénica que afecta a los neumocitos II y células bronquiales epiteliales ciliadas. Desde el punto de vista ecoepidemiológico, los miembros de esta familia se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos (2).

Los coronavirus humanos circulan libremente en la población de todos los continentes, suelen causar enfermedad respiratoria leve. Se estima que producen entre el 10% y el 30% de los casos de

resfriado común. Por el contrario, los coronavirus zoonóticos circulan transitoriamente, pero pueden generar grandes epidemias de enfermedad respiratoria grave (2).

Los coronavirus de importancia médica, incluidos los coronavirus humanos, parecen ser de origen zoonótico. En particular el SARS-CoV-2, es un Betacoronavirus que está filogenéticamente relacionado con los coronavirus de murciélagos; sugiriendo que de estos se originó el SARS-CoV-2 humano (2). Aún no está claro el proceso de transmisión del virus, pudiendo este haber utilizado un hospedero intermediario o pasar directamente del murciélago al humano (2).

El SARS-CoV-2 invade principalmente las células al unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que provoca lesiones en el sistema respiratorio, cardiovascular, digestivo y urinario; incluso es secundario al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y respuesta inflamatoria sistémica, lo que resulta en insuficiencia orgánica múltiple (3); se ha descrito también una afectación en la vida sexual y reproductiva (4).

Datos recientes describen síntomas gastrointestinales, daño cardíaco, vasculitis, disfunción renal y trombocitopenia en pacientes con SARS-CoV-2 positivo (5-7). De allí la importancia de conocer la fisiopatología y los cambios histológicos observados durante la infección por SARS-CoV-2, que permitan aumentar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

De igual manera, existen ciertas patologías asociadas con la severidad de la presentación clínica de la COVID-19, tales como: enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad renal, cáncer y otras condiciones relacionadas con la inmunodeficiencia (5).

Ha sido muy diversa la información generada y publicada con respecto a la emergencia sanitaria y a la enfermedad, su patogenia, clínica y las propuestas de estrategia terapéutica. Esta revisión pretende exponer los mecanismos fisiopatológicos por los que el virus SARS-CoV-2 produce afectación orgánica, su penetración a las células a través del receptor de la enzima convertidora de

angiotensina 2 y su papel en el sistema RAA (ECA2), la disfunción endotelial, la tormenta de citocinas en el síndrome de activación de macrófago (SAM) secundaria a la infección por SARS-CoV-2, así como los principales hallazgos anatómicos patológicos encontrados en pulmón, riñón, corazón, hígado, bazo y tracto gastrointestinal. La identificación de características específicas de las enfermedades relacionadas con el SARS-CoV-2, incluida la expresión de biomarcadores, junto con las alteraciones morfológicas y moleculares específicas detectadas por diversos métodos, contribuirán a un diagnóstico precoz y, por tanto, a establecer los protocolos terapéuticos más adecuados; previniendo las complicaciones frecuentes causadas por este virus (8).

Objetivo: Conocer la fisiopatología y los cambios histológicos observados durante la infección por SARS-CoV-2, que permitan ampliar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva de información en las bases de datos de Pubmed, Cochrane, Medline, Web of Science (WoS), PsycInfo, SciELO, Journal of Clinical Nursing (JCN) y GALE power search, posteriormente se filtraron los artículos de acuerdo con los criterios de inclusión, y se realizó una revisión sistemática a través de los operadores booleanos relacionados con la afectación respiratoria y sistémica de SARS-CoV-2.

Resultados

Una vez analizada la relación causal entre la afectación respiratoria del SARS-CoV 2 y los procesos inflamatorios, disfunción endotelial, eventos trombóticos y fisiológicos, además, de la respuesta inmunitaria y la correlación de la tormenta de citoquinas con la presentación clínica, se encontró:

COVID Y ENDOTELIO

Fisiología del endotelio:

El endotelio vascular se considera un órgano metabólicamente activo, las células endoteliales sintetizan y liberan una gran variedad de sustancias, que participan en el control de la

presión arterial, la inflamación y la hemostasia entre otras (9).

Con relación a la hemostasia, un endotelio sano posee acción anticoagulante a través de la inhibición de la vía intrínseca y extrínseca de manera independiente, o de ambos sistemas de manera conjunta, (trombomodulina y proteína S) o sencillamente potencializando la acción inhibitoria de algunos anticoagulantes (glucosaminoglicanos componentes moleculares de la membrana endotelial). Además, desarrolla una acción antiplaquetaria a través de la síntesis y liberación de prostaciclina, óxido nítrico y el ácido 13-hidroxioctadecadienoico, activador tisular de plasminógeno (t-PA) y activador de la uroquinasa (u-PA). Por todo lo anterior el endotelio vascular es una superficie no trombogénica, sin embargo, en otros casos favorece la trombosis. La actividad protrombótica del endotelio vascular se desarrolla mediante la puesta en acción del sistema de la coagulación, las plaquetas, el tono vascular y por inhibición de la acción activadora de los glucosaminoglicanos, así como por la decisiva participación de las proteínas adhesivas. Se consideran protrombóticos: el factor tisular, el factor VIII, factor de activación plaquetaria, las proteínas adhesivas (fibronectina, laminina, entactina, tenascina), el factor de Von-Willebrand, vitronectina, la endotelina y los inhibidores de los activadores del plasminógeno (10).

Participación del endotelio en la inflamación.

En el proceso inflamatorio se producen cambios vasculares del flujo sanguíneo y el diámetro vascular, así como incremento de la permeabilidad de los vasos (11). Inicialmente la respuesta local al daño endotelial produce un reflejo miógeno que desencadena vasoconstricción transitoria por efecto de la 5-HT (5-Hidroxitriptamina) y endotelina posteriormente, luego de forma inmediata se produce vasodilatación por efecto de la histamina liberada por mastocitos lo que se potencia por la acción de las prostaglandinas (PG) y del óxido nítrico (NO); se enlentece la circulación, hay estasis sanguínea y migración leucocitaria, también se producen cambios celulares: los leucocitos se adhieren, marginan, atraviesan el endotelio, migran y fagocitan.

Las células endoteliales a nivel de glicocálix expresan dos tipos de selectinas: P (GMP140) y E (ELAM-1). La selectina P se redistribuye rápidamente en la superficie en respuesta a productos microbianos, citocinas, histamina y trombina generada durante la coagulación de la sangre. La selectina E se sintetiza y expresa en la superficie de la célula endotelial al cabo de 1 a 2 horas en respuesta a las citocinas IL-1, TNF y productos microbianos como lipopolisacáridos. Los ligandos presentes en el leucocito son grupos glucídicos complejos sialilados relacionados con la familia Lewis X o Lewis A. Son glucoproteínas que se unen a las selectinas presentes en el endotelio capilar y son para SELECTINA P / PSGL - 1 y para SELECTINA E / ESGL (12).

Otras moléculas como las P2 - integrinas y sus moléculas de adhesión intercelular ICAM - 1 (CD54) y ICAM - 2 (CD102) favorecen la unión del neutrófilo al endotelio, la IL - 8 producida por los neutrófilos atrae más leucocitos, y expresa mayor cantidad de ligandos que lo fijan al endotelio (12, 13).

Las moléculas SIRPA alfa o proteínas reguladoras de señal, antes de su fosforilación, facilitan la diapédesis, después de haber alcanzado el otro lado y haber atravesado la unión intercelular, los neutrófilos liberan elastasas y gelatinasas para degradar los componentes de la matriz extracelular y la fibronectina. Estas células siguen un gradiente quimiotáctico que los hace migrar, el agente quimiotáctico es inducido por bacterias, endotoxinas o por el mismo endotelio (14).

Del Conde Pozzi, médico cardiólogo y director de Medicina Vascular de Miami Cardiac & Vascular Institute, Baptist Health South Florida (2020) comentó que “La COVID-19 no es solamente una enfermedad respiratoria, también invade las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, causando daño e inflamación” (15). El virus SARS-CoV-2 puede infectar las células endoteliales.

El virus provoca tanto la infección viral directa como la inflamación endotelial difusa. Las vías de entrada del virus al endotelio vascular, es mediante la unión de la glicoproteína S, a distintos receptores celulares. El que mejor se ha descrito es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II presente en una mayor concentración en el epitelio respiratorio y en los monocitos alveolares, de ahí que la mayor parte

afectación en los pacientes esté relacionada al sistema respiratorio. Este receptor también se expresa en corazón, intestino, riñones, hígado y tejido adiposo, lo que pudiera dar respuesta a la gran diversidad de afectaciones a otros niveles que se observan en los pacientes infectados con COVID 19. Existen otros receptores de membrana que se han asociado al virus, como son el receptor transmembrana serina proteasa, receptores de ácido siálico y receptores inductores de las metaloproteinasas (16).

El receptor celular que se ha identificado para la glicoproteína espiga S de SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 de monocitos, macrófagos y células dendríticas, da como resultado la activación y secreción de citoquina IL-6 considerada como biomarcador de infección severa (17). Un estudio retrospectivo de pacientes con COVID-19, encontró que la ferritina sérica elevada y la IL-6 se correlacionaban con los no sobrevivientes (18).

La IL-6 puede generar este proceso a través de dos vías de señalización conocidas como cis o clásica y trans. En la vía cis la IL-6 se une al receptor de membrana (mIL-6R) en un complejo gp130. La transducción posterior de la señal está mediada por JAK (Janus cinasas) y STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3), dicha activación cis produce efectos pleiotrópicos en el sistema inmunitario adquirido e innato, que pueden contribuir a la tormenta de citocinas. En la señalización trans, las altas concentraciones circulantes de IL-6 se unen a la forma soluble de IL-6R (sIL-6R), lo que resulta en la formación del complejo IL-6-sIL-6R-JAK-STAT3 y la activación de células que no expresan mIL-6R. Las células endoteliales, lo que desencadenan es una “tormenta de citocinas” sistémica, que implica la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP1), IL-8 e incremento de IL-6, así como reducida expresión de E-cadherina en células endoteliales; lo que explica la permeabilidad vascular y la fuga de líquido, que determinan entre otros factores la hipotensión y la disfunción pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (19).

Disfunción endotelial y SARS-CoV-2

Se ha propuesto que el aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias, el estado de hipoxia, la activación del complemento y la NETosis (aumento en la concentración de neutrófilos unidos a la superficie endotelial), son fenómenos que favorecen la activación de las células endoteliales. Las que a través de mecanismos de exocitosis favorecen la salida de los cuerpos de Weibel Palade (vesículas en forma de rodillo que contienen el factor de Von Willebrand (VWF)), con la correspondiente liberación al torrente sanguíneo de multímeros ultra largos del VWF; debido a que también ocurre la exocitosis de la P selectina, receptor que mantiene unido el VWF a la superficie endotelial. Los multímeros se unen a las plaquetas, neutrófilos y monocitos, lo que conduce a fenómenos de trombosis microvascular (20).

Adicionalmente se produce el desprendimiento de la trombomodulina (glucoproteína transmembranosa con actividad anticoagulante y antifibrinolítica) de la superficie de las células endoteliales activadas, a causa del aumento en la concentración de citocinas proinflamatorias, histonas extracelulares y proteasas de neutrófilos, lo que crea un ambiente que favorece un medio local procoagulante y proinflamatorio favoreciendo mayor cantidad de fenómenos de trombosis microvascular. Estos fenómenos de trombosis microvascular provocan la separación de la membrana basal del endotelio y pérdida de las uniones estrechas, lo que induce a un aumento en la permeabilidad capilar y edema tisular. Se plantea que el aumento en la concentración de la trombomodulina, el factor de Von Willebrand y la P-selectina son factores de mal pronóstico (20).

- En autopsias realizadas a 7 pacientes que murieron por infección por SARS CoV 2, se describen los cambios que sufre el endotelio, al penetrar el virus a la célula endotelial vulnerando e interrumpiendo la membrana citoplasmática, provocando hinchazón celular y pérdida de contacto con la membrana basal, por otra parte, en los pulmones se encontraron estructuras vasculares distintivas con trombosis, microangiopatía y oclusión de capilares alveolares así como un crecimiento significativo de nuevos vasos a través de un mecanismo de angiogénesis (21).

- Varga y colaboradores, identificaron en estudios histológicos de autopsias acúmulos de células inflamatorias y cuerpos apoptóticos en células endoteliales de corazón, pulmón, hígado, riñón e intestino, compatibles con disfunción endotelial, que explicaría la isquemia orgánica, el edema tisular y estados procoagulantes. Los hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 induce endotelitis en varios órganos como consecuencia directa de la agresión viral (presencia de cuerpos virales) y de la respuesta inflamatoria del huésped. Los estudios con microscopio electrónico de transmisión mostraron daño ultraestructural del endotelio, así como la presencia SARS-CoV-2 intracelular, el que también se identificó en el intersticio alveolar de los pulmones examinados. La tinción inmunohistoquímica de caspasa 3 en cortes histológicos de pulmón, e intestino delgado de fallecidos producto de infección por SARS-CoV-2 demostró patrones de tinción compatibles con apoptosis de células endoteliales y mononucleares (22).

- El COVID-19 se asocia con un estado de hipercoagulabilidad en relación con el daño endotelial debido al virus SARS-Cov2, a la tormenta de citoquinas y a la activación del complemento, a esto se añade la presencia de factores protrombóticos en asociación a los tres elementos fundamentales: sepsis, inflamación e hipoxia (23).

- La elevación del dímero-D, la ligera trombocitopenia y el ascenso leve pero progresivo del tiempo de protrombina en pacientes COVID-19 graves, apuntan hacia la activación de la coagulación semejante a la coagulación intravascular diseminada, pero en esta última, lo característico es el sangrado mientras que en el COVID-19, lo que prevalecen son: eventos trombóticos venosos y arteriales, de los cuales se ha descrito que el 69% son de origen venoso, trastornos de la coagulación (hipercoagulabilidad) y trombosis microvascular pulmonar (24).

- Otros hallazgos típicos encontrados incluyen la elevación del fibrinógeno y de la actividad del factor VIII, lo que sugiere que no se está produciendo un consumo importante de factores de coagulación (25). Sáenz-López y sus colaboradores reflexionaron en un editorial sobre los parámetros hematológicos predictores de mortalidad como la linfopenia, la

trombocitopenia, elevación del dímero-D, observaciones que han sido comprobadas en otros estudios (26).

- En pacientes infectados, se ha comprobado también la activación patológica de la trombina; lo que explica múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar hasta coagulación intravascular diseminada (CID). Podría estar asociada además con una microtrombosis pulmonar extensa en lugar de la CID que, generalmente, ocurre con el síndrome de activación de macrófago activado. (27). Investigadores en revisión de 68 autopsias identificaron, trombos grandes en pulmones, de manera focal o difusa, en el 42% de los casos, se detectaron micro trombos en arterias pequeñas y capilares alveolares, presencia de fibrina y plaquetas, en algunos casos mezclados con células inflamatorias que no obstruyen por completo la luz vascular. Ultraestructuralmente, los vasos pequeños mostraron reduplicación de la membrana basal e inflamación endotelial significativa con vacuolización citoplasmática. Otro hallazgo encontrado por Fox y colaboradores fue la presencia de numerosos megacariocitos intravasculares (CD61+) hipercromáticos y con atipia nuclear que podían estar asociados a la producción de los trombos (28).

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad viral inducida por el síndrome respiratorio agudo grave-coronavirus-2 (SARS-CoV-2), que puede manifestar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Los primeros informes han demostrado que los niveles elevados de citoquinas inflamatorias podrían estar involucrados en el desarrollo de disfunción orgánica en COVID-19 (29)

Aquí, se pueden describir casos en los cuales se produce el síndrome de liberación de citoquinas inducido por SARS-CoV-2 que causa falla multiorgánica y muerte. Es importante destacar que además se puede describir trombosis de las venas pulmonares como fuente potencial de eventos embólicos cerebrovasculares. Además, de una forma específica de miocardiopatía auricular inflamatoria aislada que engloba el miocardio auricular, la matriz perivascular, así como los ganglios del nervio autónomo auricular, causando

fibrilación auricular, parada del nódulo sinusal, así como la formación de un coágulo auricular en el apéndice auricular derecho. Una glomerulonefritis aguda asociada causó insuficiencia renal aguda. Además, todas las patologías descritas de órganos y vasos se asociaron con una mayor expresión local de la interleucina-6 y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1). Este informe proporciona nueva evidencia sobre patologías fatales y resume el conocimiento actual sobre las manifestaciones orgánicas observadas en COVID-19 (29).

El SARS-CoV-2 infecta al huésped utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).

¿Qué repercusión tendrá la interacción del virus con el sistema renina-angiotensina-aldosterona? El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. La función de la ACE2 es la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, anti fibróticos, antiinflamatorios y natriuréticos. Estos efectos favorecen la hipotensión por antagonismo de la Angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. Por el contrario, la enzima convertidora de la Angiotensina (ACE), que transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados, correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar (30).

Tormenta de citocinas en el síndrome de activación de macrófago (SAM) secundaria a la infección por SARS-CoV-2.

El SARS- SARS CoV 2 es un tipo de virus citopático que induce lesiones y muerte celular y de tejidos como parte de su ciclo replicativo causa alta actividad de piroptosis con fuga vascular asociada. El síndrome de activación de macrófago,

también llamado linfocitosis hemofagocítica. Es un síndrome inflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitocinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. Clínicamente el paciente presenta fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. La afectación pulmonar (incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda o SDRA) ocurre, aproximadamente, en 50% y conduce a edema pulmonar, daños en el hígado, corazón y riñones (31).

Anatomopatológicamente el órgano más afectado en la infección por SARS CoV 2 es el pulmón, por lo que se le ha considerado como el órgano diana, siendo las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias el blanco de esta infección. El sello distintivo de la fase temprana del SDRA es un daño alveolar difuso con edema, hemorragia y depósito de fibrina intraalveolar (25).

Estudios realizados en autopsias de fallecidos por infección por SARS CoV 2 permitió demostrar las alteraciones morfológicas de los pulmones, observándose características de la fase exudativa y proliferativa de la enfermedad alveolar difusa. En etapas tempranas se identificó congestión capilar, edema, exudado proteináceo intraalveolar, neumonitis intersticial, presencia de macrófagos, células gigantes multinucleadas y algunos fibroblastos. Los tabiques interalveolares con frecuencia presentan infiltrado inflamatorio linfocitario de variable intensidad (27,32-37). En fase avanzada, como en otros coronavirus, el SARS-CoV-2 produce un daño alveolar difuso caracterizado por la presencia de membranas hialinas, depósito de fibrina, proliferación y descamación de neumocitos tipo II (27,32-34, 38-39).

Estas células epiteliales pulmonares presentan atipias reactivas por efecto citopático viral consistente en citomegalia, núcleos grandes con nucleolos eosinofílicos brillantes, algunos presentes en espacios alveolares. La mayoría de estos neumocitos contenían un halo claro excéntrico del citoplasma con pequeñas vesículas compatibles con inclusiones virales (34-36, 40). La pared alveolar presentó un aumento de células estromales, fibrina e infiltración de células inflamatorias mononucleares e hiperplasia de neumocitos tipo II, todo lo que provocó engrosamiento o fibrosis intersticial (27,32,35,38,39,41,42), además se identificaron

vasos sanguíneos congestionados a nivel del tabique interalveolar, edema circundante e infiltración ligera de monocitos y linfocitos (32-34,36-37). así como micro trombos de fibrina y plaquetas en pequeños vasos arteriales distribuidos de manera focal y a menudo difusa (27). Se encontraron en menor cantidad trombos hialinos en pequeños vasos, hemorragia focal del tejido pulmonar y exudados en algunas cavidades alveolares. Los neumocitos alveolares de tipo II muestran una respuesta inflamatoria inespecífica que juega un papel importante a lo largo del curso de la enfermedad. El incremento del grosor de la barrera de intercambio de gases a expensas de los tabiques interalveolares disminuye la difusión comprometiendo en mayor medida al oxígeno que es por demás es menos difusible, reduce la presión de oxígeno arterial y tisular, excitando los quimiorreceptores periféricos, lo que estimula al centro respiratorio aumentando la frecuencia y la expresión manifiesta de dificultad respiratoria (43).

Así mismo, el pulmón es más vulnerable a las infecciones secundarias y sufre transformaciones que van desde la inflamación a la fibrosis. La fibrosis es el depósito desorganizado de matriz extracelular con un elevado contenido de proteína colágena. Las moléculas que participan en la fibrosis son factores de crecimiento básicamente. Las más importantes son citoquinas del tipo IL1, TNF α , PDGF, TGF- β y Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFs). El factor de crecimiento transformante - β es un factor que regula procesos celulares como la regeneración tisular, respuesta inmune, organogénesis pulmonar, homeostasis y la producción de neoplasias sin embargo sus efectos son opuestos según el entorno molecular de ahí que no actué aislado. El factor TGF-beta induce la maduración de neumocitos tipo II en tipo I el remodelado de la matriz extracelular y transformación de fibroblastos en miofibroblastos con lo que la síntesis de matriz extracelular sufre un estímulo poderoso (44).

Riñón y COVID-19

El ACE2 humano se expresa altamente en múltiples órganos, incluido el riñón. Aunque la infección por COVID-19 se manifiesta principalmente como enfermedad respiratoria aguda, también se ha detectado en muestras de orina. En el riñón, el ACE2 humano se expresa

específicamente en túbulo en lugar de glomerulos, lo que sugiere una lesión tubular. Una reciente publicación mostró los datos histológicos renales de 26 pacientes fallecidos por Infección por SARS CoV 2, la historia clínica de 9 enfermos reportó signos clínicos de lesión renal que incluyó un aumento de la creatinina sérica y/o proteinuria. Lo más destacado anatomopatológicamente, además de la necrosis tubular, fue la ausencia de vasculitis, nefritis intersticial y hemorragia. Se identificaron algunos agregados de eritrocitos que obstruyeron la luz de los capilares, sin plaquetas o material fibrinoide. El examen por microscopía electrónica mostró partículas de coronavirus en el epitelio tubular y en los podocitos, así como cuerpos de inclusión virales en el espacio peritubular y en células endoteliales de las asas capilares glomerulares (22), además se encontró aumento del receptor de COVID-19, el ACE2. La inmunotinción con el anticuerpo de nucleoproteína SARS fue positiva en túbulo, lo que ratificó la invasión de COVID-19 en el tejido renal (45).

Otros estudios de microscopía del tejido renal en 62 pacientes reportaron como hallazgo más frecuente grados variables de lesión tubular aguda en los túbulo proximales, con frecuencia en asociación a condición preexistente tales como arteriosclerosis en 39 casos, glomeruloesclerosis benigna focal en cinco casos, glomeruloesclerosis segmentaria en tres pacientes, además en 6 pacientes se reportó como hallazgo infiltrado inflamatorio linfocitario intersticial sin tubulitis. (41).

La demostración de la endotelitis linfocítica en el riñón, además de las partículas de inclusión viral en las células endoteliales capilares glomerulares, sugiere que la disfunción microvascular es secundaria al daño endotelial (45), en otros estudios realizados a nivel renal, se han documentado glomerulos intactos y daño tubular renal agudo, con anticuerpos anti-COVID-19 localizados solo en las células tubulares renales de los tejidos infectados por tinción inmunohistoquímica (46).

Corazón y COVID 19

La lesión miocárdica es poco prevalente, entre los pacientes con COVID-19 agudo y se asocia con peores resultados. El antecedente de ECV se asoció con lesión del miocardio en el contexto de

la infección por COVID-19. Estos resultados sugieren que las concentraciones anormales de troponina al ingreso pueden ser útiles para la toma de decisiones de clasificación. Sin embargo, sigue siendo una hipótesis comprobable si se espera que las estrategias de tratamiento basadas en las concentraciones de troponina mejoren los resultados (47).

Las alteraciones microscópicas han sido mínimas, entre ellas se describen necrosis dispersa, linfocitos intersticiales aislados y pequeños áreas de fibrosis, así como ligera infiltración intersticial de células mononucleares, en pocos casos se notificaron signos de miocarditis linfocítica. En ningún caso se diagnosticó la miocarditis viral (35-37,39,41,48).

La histopatología de miocitos mostró células individuales dispersas y necróticas con linfocitos adyacentes de causa aún desconocida, una hipótesis reciente involucra al virus como agente responsable de lesión de los pericitos provocando disfunción microvascular de las células endoteliales capilares que puede causar necrosis celular (35-36).

La disfunción cardiaca puede ser por miocarditis lo que pudiera estar relacionado con la carga viral, sin embargo, el aislamiento del virus en tejido miocárdico no ha sido evidenciado en todos los casos, otros informes patológicos han descrito infiltrados inflamatorios sin evidencia miocárdica de SARS-CoV-2 (49).

Hígado y COVID 19

Durante el curso clínico de la enfermedad por COVID 19, se ha observado que la lesión hepática ocurre en gran cantidad de pacientes, básicamente en aquellos con enfermedad grave (50).

En 41 casos estudiados se identificaron hallazgos microscópicos del tracto hepatobiliar. como esteatosis leve, áreas de necrosis hepática, hiperplasia de células de Kupffer y dilatación leve de los capilares sinusoidales de la zona 3 (22,41). En el 15% de los casos se observó incremento de linfocitos, en la vena porta y/o en las sinusoides (51). En dos casos se reportó endotelitis hepática (22). No hubo evidencias de cambios tromboticos en el hígado (41), además se ha descrito infiltración por células plasmáticas en regiones peri-portales y áreas de fibrosis hepática. Otros hallazgos patológicos demostraron cambios

crónicos en relación a daño hepático preexistentes (38).

El SARS-CoV-2 puede dañar directamente los conductos biliares al unirse a ACE2 en los colangiocitos. La inflamación observada debido a la tormenta de citoquinas y los trastornos metabólicos asociados a la hipoxia son otros mecanismos potenciales de daño hepático. También puede producirse una lesión hepática inducida por fármacos, particularmente secundaria a agentes en investigación como remdesivir, lopinavir y tocilizumab (22).

Las causas y los mecanismos subyacentes de las lesiones hepáticas identificadas no han sido resueltos aún, pero probablemente estén presentes múltiples factores como el daño viral directo, la hepatotoxicidad de los fármacos terapéuticos, las reacciones inflamatorias, la enfermedad hepática crónica preexistente y la hipoxemia (50).

Tracto gastrointestinal y COVID 19

Los hallazgos histológicos reportados por Fei Xiao y colaboradores evidenciaron escasa infiltración linfocitaria en el epitelio escamoso esofágico. En la lámina propia del estómago, duodeno y recto, se observó infiltrado inflamatorio de numerosas células plasmáticas y linfocitos con edema intersticial. Se ha demostrado la infección gastrointestinal por SARS-CoV-2 y posiblemente la vía de transmisión sea oral fecal. (52). los hallazgos encontrados reportaron daño epitelio intestinal en 4 casos, marcada endotelitis en 3 casos y enterocolitis isquémica en 3 casos (41).

Datos de inmunofluorescencia mostraron la presencia de proteína ACE2 en el epitelio glandular gástrico, duodenal y rectal, lo que evidencia el rol del receptor ACE2 utilizado por el SARS-CoV-2, para su penetración en las células del epitelio gastro-intestinal del huésped. En la mucosa esofágica, existe pobre expresión de ACE2, probablemente porque el epitelio esofágico está compuesto básicamente por células epiteliales escamosas (52). La detección positiva del virus, así como su ARN en las heces sugiere la secreción de viriones infecciosos por el sistema gastrointestinal infectado como respuesta defensiva.

Una paciente con diagnóstico de SARS CoV 2 y antecedentes de diabetes, hipertensión y obesidad, desarrolló insuficiencia respiratoria y falla

multiorgánica, e isquemia mesentérica, lo que condujo a la extirpación del intestino delgado necrótico (22).

Bazo y COVID 19

En hallazgos necrópsicos de estudios de 11 casos se confirmó necrosis y disminución de linfocitos. del total en 9 casos se reportó atrofia, congestión, hemorragia e infarto esplénico (41), otros casos mostraron atrofia en la pulpa blanca con ausencia de folículos linfoides (46). Otros estudios arrojaron degeneración y necrosis de células parenquimatosas, trombos hialinos en vasos pequeños (39). La apoptosis celular y la expresión de citocinas proinflamatorias se han evidenciado en el bazo y ganglios linfáticos de autopsias de sujetos infectados (48).

Encéfalo y COVID 19

El encéfalo se estudió en pocos casos, incluso se reportan casos de autopsias en los cuales no se abrió la cavidad craneana. (46). La enzima convertidora de angiotensina (ECA2), se expresa en las células epiteliales de todo el cuerpo, incluido el sistema nervioso central, lo que refuerza el papel de esta enzima y su receptor en la fisiopatología de dicha enfermedad. Los informes de autopsias han revelado edema del tejido cerebral y degeneración neuronal parcial en pacientes fallecidos (53,54).

De 21 encéfalos estudiados, solo se reportaron hallazgos histopatológicos en 5 casos. Un caso reportó hemorragia subaracnoidea, dos casos presentaron signos de hidrocefalia, uno con encefalopatía isquémica hipóxica aguda del hipocampo y en el otro mostró edema cerebral. Se detectó bajos niveles de ARN viral en 17 casos, con predominio a nivel del bulbo olfatorio, lo que pudiera estar en relación con la anosmia que presentan estos pacientes. (41, 54).

CONCLUSIONES.

La revisión de las alteraciones morfofuncionales que produce el virus SARS-CoV-2, establecen como lesión fundamental lesiones en endotelio vascular de varios órganos como pulmón, hígado, riñón e intestino, lo que se acompaña de edema tisular e hipercoagulabilidad, debido a tormenta de citoquinas, activación del complemento y presencia de factores protrombóticos, lo que provoca sepsis, inflamación e hipoxia.

Clínica y morfológicamente el pulmón es el órgano más afectado en todos los casos revisados,

se identifica en la fase exudativa y proliferativa de la enfermedad alveolar difusa, infecciones secundarias, transformaciones desde la inflamación a la fibrosis.

En el hígado se identificó esteatosis leve, áreas de necrosis hepática, hiperplasia de células de Kupffer y dilatación leve de los capilares sinusoidales de la zona 3, sin evidencias de cambios trombóticos.

Un estudio realizado por Roden et al, 2021 (55) evidenciaron mediante hibridación in situ, inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa para el diagnóstico del síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vs pruebas en tejido, reportando que la reacción en cadena de la polimerasa tuvo la mayor sensibilidad para el SARS-CoV-2 (96%) en comparación con IHC (31%) y RNAish (36%). Las 3 pruebas tuvieron una especificidad del 100%. Los tejidos pulmonares de pacientes que murieron antes de la aparición de los síntomas revelaron un mayor número de copias por la reacción en cadena de la polimerasa digital de gotitas ($p = 0,03$, correlación de Pearson = $-0,65$) y tenían más probabilidades de ser positivos por RNAish ($p = 0,02$) que los pulmones de pacientes que murieron más tarde. Así mismo Identificaron SARS-CoV-2 en membranas hialinas, en neumocitos, y raramente en el epitelio respiratorio.

Por su parte un estudio realizado por Xiao et al, 2021 (56) mostró que los pacientes con COVID-19 y cirrosis presentaban una mayor proporción de enfermedad grave y mayor mortalidad, así mismo concluyeron que la puntuación MELD y CRUB65 en el momento del ingreso hospitalario puede predecir la gravedad de COVID-19, mientras que la puntuación Child-Pugh y CRUB65 se asociaron en gran medida con la falta de supervivencia entre esos pacientes.

En el riñón, el ACE2 se expresa específicamente en túbulos, evidenciándose tubulitis, aún no se evidencia alteración glomerular a pesar de la endotelitis de los capilares glomerulares. La activación del complemento a nivel renal podría jugar un papel importante en pacientes con COVID, Pfister et al , 2021 (57) determinaron que varias vías del complemento se activaron en los riñones de pacientes COVID-19, la vía de la

lectina principalmente en los capilares peritubulares y la vía clásica en las arterias renales, mientras que la vía alternativa pareciera ser crucial para la activación del complemento tubular. Por lo tanto, La activación del sistema del complemento podría estar involucrada en el empeoramiento de la lesión renal y la inhibición del complemento podría ser una opción de tratamiento prometedora para prevenir la activación desregulada y la posterior lesión tisular colateral.

Un estudio multicéntrico realizado por Zhong et al, 2021 (58) reportaron las tasas de mortalidad a los 28 días y a los 60 días de los pacientes hipertensos (edad ≥ 70) con COVID-19, los cuales fueron significativamente elevadas en comparación con el grupo de supervivientes, los pacientes hipertensos con COVID-19 no supervivientes eran mayores, tenía enfermedades más básicas y tenía una condición clínica más grave.

De igual manera se establece que la alteración de algunos parámetros en la orina podría predecir la severidad del COVID-19. Sudaram et al, 2021 (59) observaron anomalías en la orina en el 71% de los pacientes. Se observó proteinuria en el 58,2%, hematuria en el 17,3%, piuria en el 8,2% de los pacientes y proteinuria y hematuria concurrentes en el 13,6% de los pacientes. La LRA se observó en el 28,2% de los pacientes y la mortalidad hospitalaria fue del 24,5%. La LRA se asoció fuertemente con la mortalidad. La proteinuria y la hematuria fueron buenos predictores del desarrollo de LRA, más fuertemente cuando ocurrieron al mismo tiempo ($p < 0.01$). por lo cual sugieren que el análisis de orina es una prueba simple, que puede usarse para predecir el desarrollo de LRA y la mortalidad y puede usarse para la estratificación del riesgo de pacientes con COVID-19.

Las autopsias revelan que las alteraciones del corazón han sido mínimas, no demostrándose evidencias de miocarditis viral. La investigación de Roden et al 2021(55) mostró que la reacción en cadena de la polimerasa digital de gotitas mostró un bajo número de copias en 7 corazones de autopsia de ProteoGenex Inc. Todos los demás tejidos extrapulmonares fueron negativos.

En el estómago, duodeno y recto se identificó en la lámina propia infiltrado inflamatorio de

numerosas células plasmáticas y linfocitos con edema intersticial., pocos casos presentaron daño epitelio intestinal, marcada endotelitis y enterocolitis isquémica.

Existen datos interesantes de los efectos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores potenciales de la grelina, un péptido endógeno del estómago en la infección por SARS-CoV2, Jafari et al, 2021(60) señalan que la grelina ejerce una amplia gama de efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios y puede mitigar la producción descontrolada de citocinas responsables de la lesión pulmonar aguda regulando positivamente PPAR γ y regulando negativamente la expresión de NF- κ B. También indican que la grelina mejora la expresión de Nrf2 en condiciones inflamatorias que conducen a la supresión del estrés oxidativo. La opinión actual resume la evidencia de los posibles beneficios farmacológicos de la grelina en el manejo terapéutico de la infección por SARS-CoV-2.

En el encéfalo se detectaron bajos niveles de ARN viral, con predominio a nivel del bulbo olfatorio, lo que pudiera estar en relación con la anosmia.

Así mismo algunas patologías pudiese estar relacionadas con la morbimortalidad por COVID-19 Un estudio publicado en 2020 (61) mostró los datos de mortalidad intrahospitalaria de la primera ola de COVID -19 en el cual los pacientes con esquizofrenia tenían una tasa de mortalidad del 26% en comparación con el 21% en individuos sin enfermedad mental, y esta diferencia fue particularmente significativa en el Grupo de 65 a 80 años. También encontraron diferencias en los ingresos a la UCI, ya que los pacientes con esquizofrenia menores de 55 años ingresaron en la UCI con más frecuencia que sus controles sin enfermedad mental, lo que sugiere que incluso los pacientes más jóvenes con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con COVID-19, así mismo reportaron un aumento de mortalidad en pacientes con trastorno bipolar (62) Cada día la información científica relacionada con el virus y la afectación sistémica u órgano específica esta en constante actualización, si bien en este último año se han establecido los mecanismos mediante los cuales el virus puede resultar letal e inclusive dejar secuelas a corto o largo plazo en pacientes que se recuperaron de la enfermedad, aún existen brechas que se irán reportando con el transcurso del tiempo, tomando

en consideración algunos aspectos vitales como la relación entre la biología viral ante la constante mutación del virus y la aparición de variantes, la vacunación masiva, las características de la respuesta inmunitaria y diferentes patologías que juegan un papel crucial en el tratamiento y seguimiento de pacientes.

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Referencias Bibliográficas

- 1.- World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) 2020. Disponible: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
- 2.- Díaz-Castrillón Francisco Javier, Toro-Montoya Ana Isabel. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia.2020; 24 (3) Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
- 3.- Zhu C, Sun B, Zhang X, Zhang B. Research Progress of Genetic Structure, Pathogenic Mechanism, Clinical Characteristics, and Potential Treatments of Coronavirus Disease 2019. *Front Pharmacol.* 2020 27;11:1327. DOI: 10.3389/fphar.2020.01327. PMID: 32973534; PMCID: PMC7482523
- 4.- Abbas AM, Fathy SK, Khamees AA, Salem AS, Ahmed L. A focused review on the genital and sexual affection of COVID-19 patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 30;49(8):101848. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101848. Epub ahead of print. PMID: 32619728; PMCID: PMC7326390
- 5.- Park, S.E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2(SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19).*Clin. Exp. Pediatr.*2020;63(5):119–124. (PDF) *Imaging Diagnostics and Pathology in SARS-CoV-2-Related Diseases.*
- 6.- Li, M.Y.; Li, L.; Zhang, Y.; Wang, X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues.*Infect. Dis Poverty.* 2020; 9(45).
- 7.- Zhao, X.Y.; Xu, X.X.; Yin, H.S.; Hu, Q.M.; Xiong, T.; Tang, Y.Y.; Yang, A.Y.; Yu, B.P.; Huang, Z.P. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan

area of Hubei Province, China: A retrospective study.*BMC Infect. Dis.* 2020;. 311 (PDF) *Imaging Diagnostics and Pathology in SARS-CoV-2-Related Diseases.*

8.- Scimeca M, Urbano N, Bonfiglio R, Montanaro M, Bonanno E, Schillaci O, Mauriello A. *Imaging Diagnostics and Pathology in SARS-CoV-2-Related Diseases.* *Int J Mol Sci.* 2020 22;21(18):E6960. DOI: 10.3390/ijms21186960. PMID: 32971906.

9.- Carvajal Carvajal, Carlos. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*, 2017: 34 (2), 90-100. Obtenido el 4 de septiembre de 2020 de [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090&lng=en&tlng=es)

00152017000200090&lng=en&tlng=es. Servicio de Hematología y Hemoterapia. *Endotelio vascular. Hematología, extraordinario 2017.* (21); 19-30.

10.- Duboscq C. *Endotelio Vascular. HEMATOLOGÍA . N° Extraordinario Fisiología de la hemostasia normal.*2027; 21: 19-30

11.- Carvajal Carvajal, Carlos. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Med. leg. Costa Rica .* 2017.34; (2):90-100.

12.- León-Regal M, Alvarado-Borges A, de Armas-García J, Miranda-Alvarado L, Varens-Cedeño J, Cuesta-del-Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. *Revista Finlay .* 2015 Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/articel/view/329>

13.- Adrielle Lima Vieira R, Nascimento de Freitas R, Volp AC. Adhesion molecules and chemokines; relation to anthropometric, body composition, biochemical and dietary variables. *Nutr Hosp.* 2014 1;30(2):223-36. DOI: 10.3305/nh.2014.30.2.7416. PMID: 25208773.

14.- Gutierrez Choque, Bismar Jorge. La Respuesta del Endotelio Vascular a la Inflamación, Hipoxia y Sepsis. *SCIENTIFICA.*2016.14;(1):44-48.Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181300542016000100006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1813-0054.

15. Baptist health institute. 2020.Tag: COVID-19 Disponible; - <https://baptisthealth.net/baptist-health-news/es/tag/covid-19-2/>

16.- Zsuzsanna Varga, Andreas J Flammer, Peter Steiger, Martina Haberecker, Rea Andermatt,

- Annelies S Zinkernagel, Mandeep R Mehra, Reto A Schuepbach, *Frank Ruschitzka, Holger Moc. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- 17.- Oliva Marín JE. SARS-CoV-2 origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta.. Departamento de Gobernanza y Gestión del Conocimiento del Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.* 2020;3(2):79-86. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>.
- 18.- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* Published online . 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- 19.- Parra Izquierdo, V., Florez-Sarmiento, C., & Romero-Sanchez, M. C.. Inducción de “tormenta de citocinas” en pacientes infectados con SARS-CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad?. *Revista Colombiana De Gastroenterología*,2020. 35;(1):21-29. DOI: 10.22516/25007440.539
- 20.- Goshua, G; Pine, AB; Meizlish, ML; Chang, CH; Zhang, H; Bahel, P; al, et. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* ; 2020.DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
- 21.- Maximilian Ackermann, M.D., Stijn E. Verleden, Ph.D., Mark Kuehnel, Ph.D., Axel Haverich, M.D., Tobias Welte, M.D., Florian Laenger, M.D., Arno Vanstapel, Ph.D., Christopher Werlein, M.D., Helge Stark, Ph.D., Alexandar Tzankov, M.D., William W. Li, M.D., Vincent W. Li, M.D., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 *N Engl J Med* 2020; 383:120-128 DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
- 22.- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–1418.
- 23.- Fernando Esteban Jara González^{2,3}, Glenda de Fátima Jimenez Alulima⁴, Erika Lizeth Sananay Auquilla⁴, José Carlo Murillo Sanclemente¹, Pedro Augusto Molina Vasquez², Jorge Luis Vélez Páez^{1,2} Hipercoagulabilidad, trombosis intravascular y trombocitosis asociada al COVID-19. *Reporte de un caso.* 2020. 5;(2) • <http://www.revistabionatura.com>. DOI: 10.21931/RB/2020.05.02.11
- 24.- Favalaro E.J., Lippi G., Recommendations for Minimal Laboratory Testing Panels in Patients With COVID-19: Potential for Prognostic Monitoring, *Semin. Thromb. Hemost.*, 2020; 46: 379–382
- 25.- Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19.* *Med Intensiva.* 2020;S0210-5691(20)30187-X. doi:10.1016/j.medin.2020.06.006
- 26.- José David Sáenz-López¹, María Camila Sierra Rodríguez¹ and Juan José García Salcedo² Predictores de Mortalidad en Pacientes con COVID-19 ARCHIVOS DE MEDICINA. 2020. 16;(2):6 DOI: 10.3823/1429
- 27.- Borczuk, A.C., Salvatore, S.P., Seshan, S.V. et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol* 2020. DOI:10.1038/s41379-020-00661-1
- 28.- Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy Brown, Richard S. Vander Heide and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans *medRxiv* 2020.04.06.20050575; DOI: 10.1101/2020.04.06.20050575
- 29.- Goette A, Patscheke M, Henschke F, Hammwöhner M. COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome Associated with Pulmonary Vein Thromboses, Atrial Cardiomyopathy, and Arterial Intima Inflammation. *TH Open.* 2020 Sep 26;4(3):e271-e279. DOI: 10.1055/s-0040-1716717. PMID: 32995705; PMCID: PMC7519876.

- 30.-- Centro de control y alerta de Emergencia Sanitaria. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 2020. Obtenido de https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20200317_ITCoronavirus.pdf.
31. López-Pérez Gerardo Tiburcio, R.-S. M.-A. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr.* 2020. Mex, 27-4
- 32.- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID19 cases from Northern Italy. medRxiv 2020;2020.04.19.20054262.
- 33.- Coteló Javier, Autopsias en COVID-19: daño alveolar difuso y tromboembolismo subclínicos, 25 *Medscape*
- 34.-Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, Claus R, Postmortem Examination of Patients With COVID-19 *JAMA.* 2020; 323(24): 2518–2520. DOI: 10.1001/jama.2020.8907
- 35- Fox S, Akmatbekov A, Vander Heide R, Harbert J, Li G, J. Brown Q. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series, from New Orleans medRxiv - Pathology.2020-04-10, DOI: 10.1101/2020.04.06.20050575.
- 36.-Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S.COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020; 153:725–33.
- 37.-A. Fitzek, J. Spherhake, C. Edler, A. S. Schröder, A. Heinemann, F. Heinrich, A. Ron, H. Mushumba, M. Lütgehetmann, K. Püschel. Evidence for systematic autopsies in COVID-19 positive deceased Case report of the first German investigated COVID-19 death, *Rechtsmedizin* 2020 · 30:184–189. DOI: 10.1007/s00194-020-00401-4
- 38.- Sufang Tian, Yong Xiong , Huan Liu , Li Niu , Jianchun Guo , Meiyang Liao , y Shu-Yuan Xiao, Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through post-mortem core biopsies *Mod Pathol .* 2020 14: (1–8). DOI: 10.1038 / s41379-020-0536-x [Publicación electrónica antes de la impresión]
39. Bañón-Gonzalez R, Carnicero-Caceres S, Suarez-Mier MP, Diaz FJ. Autopsias en casos sospechosos de SARS-CoV-2 [Autopsies of suspected SARS-CoV-2 cases]. *Revista Española De Medicina Legal.* 2020;46(3):93-100. DOI:10.1016/j.reml.2020.05.002
- 40.- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet] 2020. DOI: 10.1016/S22132600(20)30076-X.
- 41 Polak S, Van Gool C, Cohen D, Jan H, Von der Thüsen ,Van Paassen Judith,, systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Modern Pathology* 2020. DOI: 10.1038/s41379-020-0603-3.
- 42.-Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol.* 2020;73:239–42.
- 43.- Fernández Fernández, R. Fisiopatología del intercambio gaseoso en el SDRA. *Medicina Intensiva,* 2006.30;(8):374-378. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912006000800003&lng=es&tlng=es.
- 44.- Gómez Román, j. De la fase inflamatoria a la fibrótica. ¿Qué sabemos? La visión del anatomopatólogo. *Medicina respiratoria.*2020. 51-56.Disponible: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R13/Vol13-n2.pdf>
45. Francisco; JL Perez Canga, Coronavirus y Riñón. ALM de Francisco; JL Perez Canga Servicio de Nefrología Hospital Universitario Valdecilla Santander. Actualización completa 09 de Junio de 2020
- 46.- George-Calin Oprinca., Lilioara-Alexandra Muja, Postmortem examination of three SARS-CoV-2 positive autopsies including histopathologic and Immunohistochemical, *Int J Legal Med* 2020 27;1-11. DOI: 10.1007/s00414-020-02406-w. Online ahead of print
- 47.- E. Bono Julio O, B. R.. Lesión miocárdica en el paciente con COVID-19. Sus implicancias clínicas.*REVISTA ARGENTINA TERAPIA INTENSIVA.*2020; 18-23.
48. Essa F, Cantatore S, Bertozzi G, Cipolloni L, Baldari B, Castorina S, D’Errico E, Di Mizio G, Asmundo A, Salerno M, omara C S. Clinical-Forensic Autopsy Findings to Defeat COVID-19 Disease: A Literature Review. *J Clin Med.* 2020 ; 9(7): 2026.DOI:10.3390/jcm9072026

- 49.- Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 . DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
- 50.-Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol*. 2020;92:1491–4.
- 51.- Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet*. 2020 1;396(10247). DOI:10.1016/S0140-6736(20)31305-2
- 52.-Fei Xiao, Meiwen Tang, Xiaobin Zheng, Ye Liu, Xiaofeng Li, and Hong Sh. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV, *Gastroenterology*. 2020 May; 158(6): 1831–1833.e3. Published online 2020; 3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
- 53.- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet] 2020. DOI: 10.1016/S22132600(20)30076-X.
- 54.- Juan Enrique Bender del Busto, Roberto León Castellón, Marcel D. Mendieta Pedroso, Cerebrovascular disease and COVID-19.2020; 10:(2).
55. Roden AC, Vrana JA, Koeplin JW, Hudson AE, Norgan AP, Jenkinson G, Yamaoka S, Ebihara H, Monroe R, Szabolcs MJ, Majumdar R, Moyer AM, García JJ, Kipp BR. Comparison of In Situ Hybridization, Immunohistochemistry, and Reverse Transcription-Droplet Digital Polymerase Chain Reaction for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Testing in Tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Jul 1;145(7):785-796. DOI: 10.5858/arpa.2021-0008-SA. PMID: 33720333.
- 56.- Xiao Y, Wu D, Shi X, Liu S, Hu X, Zhou C, Tian X, Liu H, Long H, Li Z, Wang J, Tan T, Xu Y, Chen B, Liu T, Zhang H, Zheng S, Hu S, Song J, Tang J, Song J, Cheng Z, Xu W, Shen Y, Yu W, Xu Y, Li J, Zhou J, Wang F, Chen M. High Child-Pugh and CRUB65 scores predict mortality of decompensated cirrhosis patients with COVID-19: A 23-center, retrospective study. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):1199-1208. DOI: 10.1080/21505594.2021.1909894. PMID: 33870852; PMCID: PMC8078510.
- 57.-Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, Jäck HM, Überla K, Lochnit G, Sheriff A, Herrmann M, Büttner-Herold M, Amann K, Daniel C. Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Jan 29;11:594849. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594849. PMID: 33584662; PMCID: PMC7878379.
- 58.- Zhong L, Wu Y, Gao J, Zhang J, Xie Q, He H, Ji J, Liu Z, Wang C, Liu Z. Effects of hypertension on the outcomes of COVID-19: a multicentre retrospective cohort study. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):770-776. DOI: 10.1080/07853890.2021.1931957. PMID: 34080499; PMCID: PMC8183539.
- 59.- Sundaram S, Soni M, Annigeri R. Urine abnormalities predict acute kidney injury in COVID-19 patients: An analysis of 110 cases in Chennai, South India. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jan-Feb;15(1):187-191. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.12.021. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33383438; PMCID: PMC7832278.
- 60.- Jafari A, Sadeghpour S, Ghasemnejad-Berenji H, Pashapour S, Ghasemnejad-Berenji M. Potential Antioxidative, Anti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of Ghrelin, an Endogenous Peptide from the Stomach in SARS-CoV2 Infection. *Int J Pept Res Ther*. 2021 Apr 16:1-9. DOI: 10.1007/s10989-021-10217-9. Epub ahead of print. PMID: 33880115; PMCID: PMC8050636.
- 61.- Fond G., Pauly V., Orleans V. Aumento de la mortalidad hospitalaria por COVID-19 en pacientes con esquizofrenia. *Encephale*.2020 DOI: 10.1016 / j.encep.2020.07.003.
- 62.- Fond G., Salas S., Pauly V. Atención al final de la vida entre pacientes con esquizofrenia y cáncer: un estudio de cohorte basado en la población de la base de datos del hospital nacional francés. *Lancet Public Health*.2019; 4: e583 – e591. DOI: 10.1016 / S2468-2667 (19) 30187-2.