

Caracterización y fisiopatología del Sars-Cov-2, Revisión de la literatura actual

Hámlton Forero-Argüello*
Alejandra Hernández-Martínez**
Daniela Lobo-Moncada**
Diego Fernando García-Bohórquez***
Javier Enrique Fajardo-Rivera****

*Estudiante de VI semestre. Miembro del Grupo de Investigación MEDITA. Escuela de medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

**Estudiante de VIII semestre. Miembro del Grupo de Investigación MEDITA. Escuela de medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

*** Ingeniero Industrial. Estudiante XI nivel de Medicina. Auxiliar de investigación Grupo de Investigación MEDITA. Escuela de medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

**** Especialista en Medicina Interna, Fellow de Neumología. Profesor catedra del Departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander, Coordinador temático del Grupo de Investigación MEDITA. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correspondencia: Srta. Alejandra Hernández Martínez. Correo electrónico: aleher100@gmail.com

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por un nuevo betacoronavirus conocido como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Para el 22 de junio del 2021, el número de casos confirmados en todo el mundo había superado los 178 millones, con más de 3 millones de muertes. La fisiopatología de la COVID-19 a partir de la infección por SARS-CoV-2 no está del todo dilucidada. En el presente artículo se exponen los hallazgos encontrados después de la búsqueda en la literatura científica realizada en la base de datos PubMed entre octubre de 2020 y abril de 2021 en la cual se incluyeron 71 artículos, con el objetivo de la revisión fisiopatológica completa, detallada y actualizada del SARS-CoV-2, abordando temas como la caracterización y ciclo de vida del virus, el mecanismo de transmisión, la cinética viral y la respuesta inmune, junto con la dinámica fisiopatológica de la infección. **MÉD.UIS.2021;34(2): 61-75.**

Palabras Claves: COVID-19. SARS-CoV-2. Patogenicidad. Proteínas virales. Fisiopatología. Respuesta inmune.

Characterization and pathophysiology of sars-cov-2, actual literature review

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by a new betacoronavirus named as Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). On June 22nd, 2021, the number of confirmed cases worldwide exceeded 178 million, resulting in more than 3 million deaths. The pathophysiology of COVID-19 from the infection of SARS-CoV-2 is not entirely elucidated. This review presents the findings after the research in the scientific literature carried out in the PubMed database between October 2020 and April 2021, in which 71 articles were included, with the aim of a complete, detailed and updated pathophysiological review of SARS-CoV-2, addressing issues such as the characterization and life cycle of the virus, the transmission mechanism, viral kinetics and immune response, along with the pathophysiological dynamics of the infection. **MÉD.UIS.2021;34(2): 61-75.**

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Pathogenicity. Viral proteins. Pathophysiology. Immune response.

¿Cómo citar este artículo?: Forero-Argüello H, Hernández-Martínez A, Lobo-Moncada D, García-Bohórquez D, Fajardo-Rivera J. Caracterización y fisiopatología del Sars-Cov-2, Revisión de la literatura actual. MÉD.UIS.2021;34(2): 61-75. doi: 10.18273/revmed.v34n2-2021006

Introducción

Para diciembre de 2019 en Wuhan, China, surgió un coronavirus (CoV) no identificado que provocó un brote importante en muchas ciudades del país mencionado y se expandió rápidamente a nivel mundial, convirtiéndose en lo que la OMS definió como “la pandemia de la COVID-19”¹. En junio 22 de 2021, el número de casos confirmados en todo el mundo había superado los 178 millones, con más de 3 millones y medio de muertes registradas². El SARS-CoV-2 se reportó por primera vez en Latinoamérica en febrero de 2020 y posteriormente en Colombia, los primeros casos de contagios confirmados se dieron a principios de marzo de 2020 y para enero de 2021 el total era de 1’771 363 de los cuales 45 784 habían fallecido^{3,4}.

Los CoV son virus ARN monocatenarios positivos con envoltura que tienen capacidad para infectar mamíferos principalmente⁵. Aunque, en la mayoría de los casos, las infecciones humanas por coronavirus son leves (como las causadas por 229E, OC43, NL63 y HKU1) es importante recordar los brotes de dos betacoronavirus como lo fueron el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en 2002-2003 y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en 2012, los cuales causaron neumonías con tasas de mortalidad de 10% y 36% respectivamente⁶. El virión del SARS-CoV-2 se compone de un ARN monocatenario positivo y 4 proteínas estructurales denominadas S, E, M y N⁷. Además de las proteínas estructurales que conforman la cápside viral, su genoma codifica varias proteínas accesorias y no estructurales (NSP) que desempeñan numerosas funciones en procesos de replicación y ensamblaje del virus⁸.

La caracterización y fisiopatología del nuevo CoV no está del todo esclarecida, por lo que continuamente surgen múltiples investigaciones y teorías al respecto, especialmente en idiomas extranjeros, produciendo un exceso de información no integrada y dispersa sin una aplicabilidad clara, lo cual es más evidente en el idioma español. Debido a esto, el presente artículo surge con el objetivo de realizar una revisión de tema actualizada, global y completa de la

patogénesis de la COVID-19 mediante una búsqueda bibliográfica en la literatura, abordando aspectos como la caracterización del virus, el mecanismo de transmisión, su ciclo de vida, la cinética viral y la respuesta inmune del huésped, junto con la dinámica fisiopatológica de la infección en los sistemas del cuerpo más relevantes.

Metodología de búsqueda

La búsqueda de la información se realizó en la base de datos PubMed entre octubre de 2020 y abril de 2021. Se usaron los términos tipo MeSH “SARS-CoV-2”, “Pathophysiology”, “Receptor binding protein”, “COVID-19”, “Autopsy findings” y “Immune response”, al igual que los términos DeCs “fisiopatología”, “respuesta inmune”, “COVID-19”, “hallazgos de autopsias”. “SARS-CoV-2” y “proteína de unión al receptor” para un total de 104 802 artículos encontrados. Se excluyeron los artículos que no estuvieran en español o inglés, cuya fecha de publicación no fuera en los últimos dos años y los que no tuvieran disponibilidad de lectura del resumen (n=103 938). Se incluyeron revisiones de tema, metaanálisis o revisiones sistemáticas (n=92). Se excluyeron duplicados (n=21). En total fueron revisados 71 artículos. (Ver Figura 1)

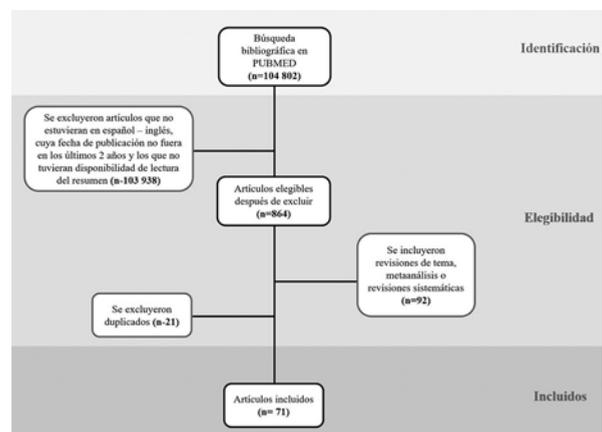


Figura 1. Esquema de la metodología de búsqueda

Fuente: autores.

Desarrollo de tema

Descripción del virus

Los CoV son partículas simétricas icosaédricas envueltas, de aproximadamente 80–220 nm de diámetro y representan uno de los grupos más grandes de virus que pertenecen al orden Nidovirales, de suborden Coronavirineae y familia Coronaviridae. Esta última se clasifica en dos subfamilias a saber, Letovirinae y Orthocoronavirinae. Letovirinae incluye al género Alphaletovirus, mientras que Orthocoronaviridae se clasifica además con base en el análisis filogenético y la estructura del genoma en cuatro géneros: Alphacoronavirus (α CoV), Betacoronavirus (β CoV), Gammacoronavirus (γ CoV) y Deltacoronavirus (δ CoV)⁹.

El virión del SARS-CoV-2 mide 100 nm de diámetro y está compuesto por una glicoproteína pico transmembrana o proteína spike (S) que forma homotrímeros sobresalientes en la superficie del virus, esta comprende dos subunidades funcionales (S1 y S2) y media el ingreso a las células del huésped¹⁰. También se encuentra la proteína de envoltura (E) que ayuda al ensamblaje y la liberación de los viriones, actuando como una viroporina que se ubica en las membranas celulares, formando poros involucrados en el transporte de iones; la proteína de membrana (M) es la más abundante en el virión y desempeña un papel importante en el empaquetamiento del ARN viral; las nucleoproteínas (N) corresponden a las proteínas de la nucleocápside que cumplen una función en el empaquetamiento del material genético del virus, modifican el procesamiento del ARN de la célula huésped, alteran la vía TGF- β bloqueando la apoptosis (sin embargo, también pueden inducir este proceso a través de la mitocondria), y promueven la unión del factor de transcripción NF- κ B al promotor COX-2, lo que conlleva a una respuesta inflamatoria (Ver Figura 2)^{11,12}. Además de las proteínas estructurales, el genoma codifica 16 proteínas no estructurales (NSP1-NSP16) y posiblemente, ya que el total de genes y proteínas accesorias sigue en debate, 8 proteínas accesorias mediante los marcos abiertos de lectura (ORFs) ORF3Aa, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b y ORF10 (Ver Figura 3)¹³.

Las proteínas accesorias poseen una baja conservación incluso entre viriones de una misma

especie, complicándose la extrapolación de sus funciones por homología con otros coronavirus como se hace con el resto de las proteínas. En este sentido, se ha encontrado que la proteína ORF6 altera el transporte nuclear, y es un antagonista del IFN (interferón) tipo. Sin embargo, no es la única, se sospecha que otras proteínas como la NSP1, ORF3b, M y N también actúan como antagonistas del IFN. Mientras que, proteínas como la NSP2 y la S estimulan la respuesta mediada por IFN. ORF8 del SARS-CoV-2, la menos homóloga a las proteínas del SARS-CoV se une al MHC-I y promueve su degradación en cultivos celulares, interfiriendo con la capacidad de los linfocitos T citotóxicos en limitar la infección, que se sabe es un hecho clave para la recuperación^{12,14}.

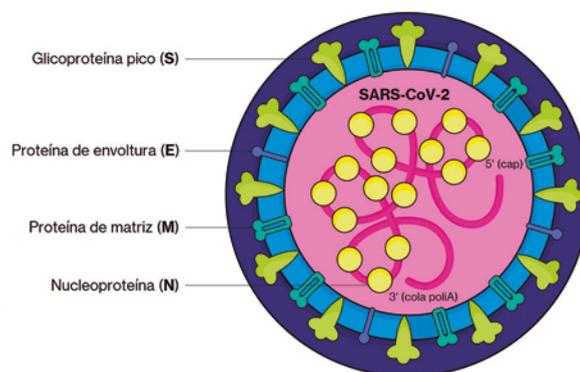


Figura 2. Estructura viral del SARS-CoV-2

Fuente: autores.

Ilustrado por la editorial Sustancia P.

Descripción: La estructura viral del SARS-CoV-2 se compone de 4 proteínas estructurales y posee un ARN con una cola 3' poli A y una caperuza 5'.

Mecanismos de transmisión entre humanos

La vía de transmisión comúnmente asociada al virus es por contacto directo o indirecto con los viriones presentes en gotas de origen respiratorio por parte de la mucosa nasal, conjuntival u oral. A pesar de ello, existe evidencia que apunta a la transmisión mediante aerosoles, por lo que permanecer en lugares llenos de personas y poco ventilados se convierte en un factor de riesgo. La transmisión fecal-oral y mediante fómites requieren más estudios para confirmar o descartar su papel en el contagio. No obstante, la viabilidad viral sobre superficies lisas y a bajas temperaturas y niveles de humedad, sugieren que es una posible vía de contagio¹⁵.

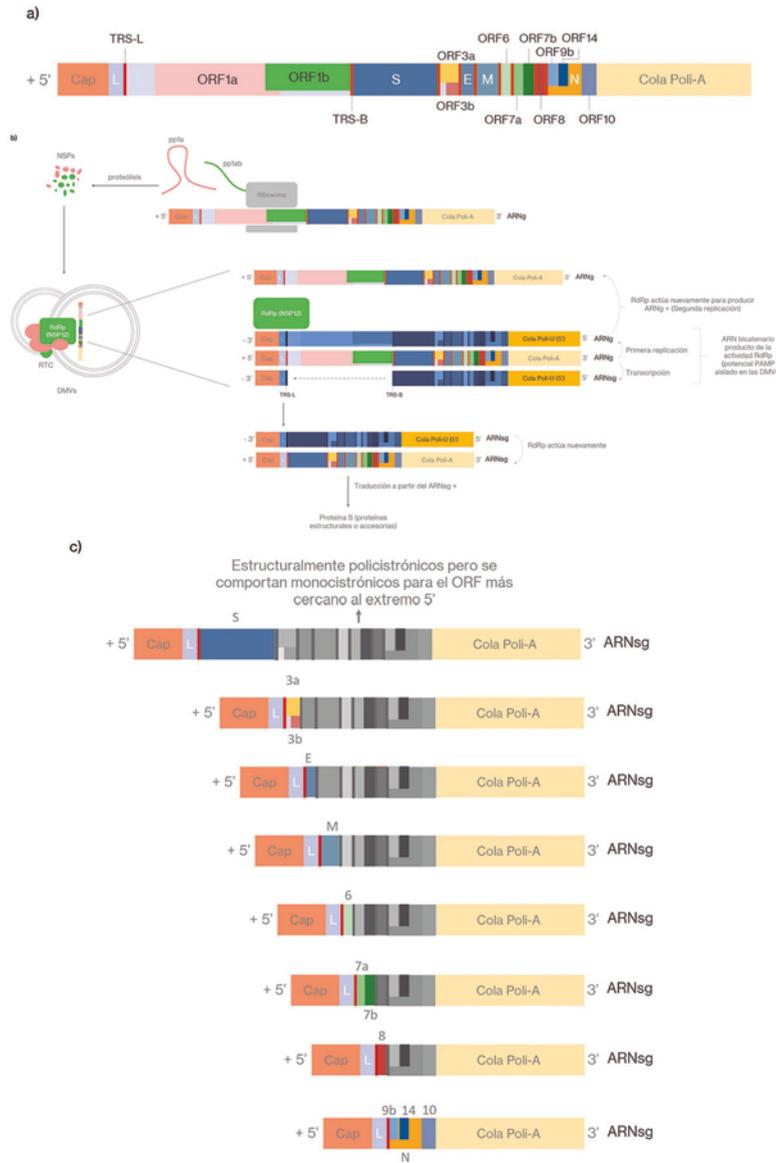


Figura 3. Genoma, replicación y transcripción del SARS-CoV-2

ARNsg: ARN subgenómico (no posee en su estructura al genoma completo del virus)/ ARNg: ARN genómico (posee en su estructura al genoma completo del virus)/ L: secuencia líder/ TRS-L: secuencia reguladora de la transcripción asociada a la secuencia líder/ TRS-B: secuencia reguladora de la transcripción asociada a marcos de lectura (ORFs)/ RdRP: ARN polimerasa dependiente de ARN/ DMV: vesículas de doble membrana / RTC: complejo de replicación-transcripción/.

Fuente: autores.

Descripción: El ARN de sentido + es el único que puede ser traducido directamente a proteínas. El ARN de sentido - es la forma complementaria y que no se puede traducir directamente a proteínas virales. La producción de ARNs a veces es referida como "transcripción", mientras que la generación de otros ARNs es referida como "replicación" del ARN. a) Posible estructura del ARNg del SARS-CoV-2. Véase la ubicación 5' de los marcos abiertos de lectura ORF1a y ORF1b que codifican las poliproteínas de las cuales se originan las NSPs, y los marcos de lectura de las proteínas accesorias y estructurales hacia el extremo 3'. La expresión del ORF9b se cree que se da por escaneo "con fugas" del ARNs de la nucleoproteína (N), e incluso se pone en duda si realmente la ORF10 se expresa por su baja o nula tasa de detección en diversos estudios, al igual que existe controversia al evaluar la expresión de la ORF14 y ORF3b, por lo que estos 4 marcos se pueden considerar "probables" marcos de lectura codificantes, a diferencia de los ya comprobados: ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b y ORF8. Nótese también cómo hacia el extremo 5' de la mayoría de los ORFs se encuentra una TRS-B. b) Mecanismo de producción de ARNg y ARNs del SARS-CoV-2. Una vez se realiza la traducción directa en el citoplasma del ARNg + que se encontraba dentro del virión y se producen las poliproteínas de las cuales surgen las NSPs, estas reorganizan el retículo endoplasmático formando DMVs y también establecen el RTC asociado. El ARNg + ahora dentro de las DMVs puede usarse de molde para producir ARNg -, el cual es nuevamente empleado como plantilla para originar los ARNs + que serán llevados por los nuevos viriones a formar y que se liberarán de la célula. Así mismo, a partir de este ARNg + se producen ARNs - a través de una polimerización discontinua, donde la interacción entre el TRS-B asociado a un ORF (S, 3a, E, M, 6, 7, 8 o N) de la hebra naciente y el TRS-L del ARNg + permiten saltarse secuencias intermedias. Estos nuevos ARNs - posteriormente son usados como molde para la producción de ARNs + los cuales pueden ser traducidos directamente a proteínas estructurales o accesorias. Sin embargo, vale la pena tener en mente que se han reportado ARNs donde la secuencia líder se une a segmentos 3' inesperados sin mediación del TRS-L, por lo que se consideran "no canónicos". c) Total de ARNs (se presentan los +) del SARS-CoV-2. A pesar de que el total de genes y proteínas accesorias expresadas sigue en debate, el SARS-CoV-2 se ha encontrado que produce en total 8 tipos de ARNs: S, 3a, E, M, 6, 7, 8 y N. Nótese cómo todos los ARNs poseen secuencia líder y TRS-L.

Mecanismos de patogénesis

Ciclo de vida viral e interacción con células diana

El ingreso del SARS-CoV-2 a la célula diana comienza con la unión de los viriones a la superficie celular. El virus inicialmente ingresa y se replica en las células epiteliales del tracto respiratorio superior, lo cual explica la alta carga viral localizada en esta zona y la alta transmisibilidad. Después de la adhesión, se endocita el complejo virus/receptor y la membrana viral se fusiona con la membrana endosomal permitiendo la liberación de la nucleocápside al citosol¹⁶ (Ver Figura 4).

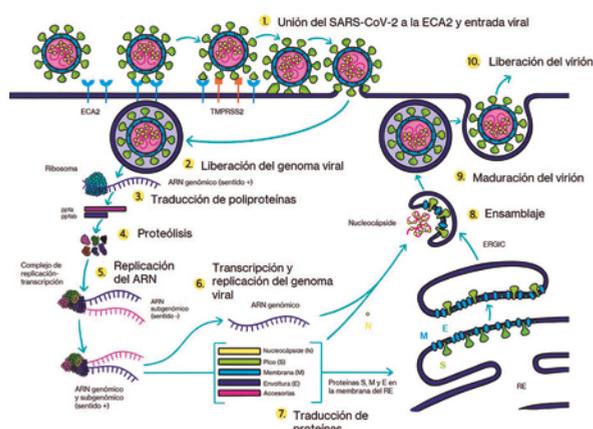


Figura 4. Ciclo de vida y replicación del SARS-CoV-2

Fuente: Adaptado y traducido de *Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2*. Ilustrado por la editorial Sustancia P.

Descripción: El virión se une a la superficie de la célula y es endocitado debido a la interacción Proteína S-ECA2 y la participación de proteasas del huésped como la TMPRSS2 (paso 1). Una vez dentro y liberado el genoma viral de la nucleocápside (de sentido +), este se traduce directamente a las poliproteínas pp1a y pp1ab de las que derivan por proteólisis las NSP (pasos 2, 3 y 4). Cuando se forma el RTC asociado a las DMV (no mostrado), se producen copias parciales (subgenómicas) de sentido - las cuales vuelven a polimerizarse de forma complementaria obteniendo así las contrapartes de sentido + (paso 5), así mismo, del ARN genómico de sentido + original se producen copias completas negativas que luego se vuelven a replicar para obtener copias genómicas de sentido positivo (paso 6). De los ARN subgenómicos de sentido + se traducen las proteínas estructurales y accesorias (paso 7). Posteriormente, la proteína N se une al ARN genómico de sentido +, y junto a las proteínas S, M y E presentes en el retículo endoplásmico se ensambla el virión el cual madura y es liberado (pasos 8, 9 y 10).

La proteína S presente en la envoltura del SARS-CoV-2 media los procesos de unión a la célula diana y fusión de membranas requeridas para el progreso de la infección, además, altera la síntesis y modificación de lípidos¹³. Los análisis estructurales y bioquímicos identificaron una región de 211 aminoácidos (319-529) en el dominio C-terminal de la subunidad S1 denominado RBD, el cual tiene un papel clave en la entrada del virus. El RBD media la unión con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en

los aminoácidos 437-507 de la proteína S del SARS-CoV-2. Esta región en el SARS CoV2 difiere de las del SARS-CoV en cinco puntos calientes (Y455L, L486F, N493Q, D494S y T501N52). Debido a los cambios de residuos, la interacción del SARS-CoV-2 con su receptor estabiliza los dos puntos críticos de unión al virus en la superficie RBD-ECA2¹⁷. Por otro lado, se ha demostrado que la proteína S del SARS-COV-2 es menos afín globalmente que la del SARS-COV a la ECA2, a diferencia de lo que sucede al comparar la afinidad de sus RBD, esto se debe a que el RBD del SARS-COV-2 en la proteína S se encuentra predominantemente en estado “lying down” (inactivo), en lugar del “standing-up” (activo) apto para la formación del complejo con ECA2¹⁸.

Para ingresar a la célula, el SARS-CoV-2 requiere del procesamiento proteolítico de la proteína S, que puede ser catalizado por la serin proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2), o la cathepsina L; sin embargo, de forma distintiva puede también darse una preactivación por otra proteasa, la furina¹⁸. Esta última puede escindir a la proteína S (en la unión de las subunidades S1-S2 que permanecen asociadas ahora de forma no covalente) lo que promueve reordenamientos estructurales del RBD para la adaptación al receptor, aumentando así su afinidad¹⁹. La TMPRSS2 actúa en la membrana plasmática de la célula huésped y posiblemente durante el tráfico de vesículas endocíticas, esta proteasa se expresa en gran medida en varios tejidos y sitios del cuerpo y se coexpresa con la ECA2 en las células epiteliales nasales, los pulmones y las ramas bronquiales, lo que explica parte del tropismo tisular del SARS-CoV-2, mientras que la furina se encuentra predominantemente en pulmón, hígado e intestino delgado²⁰. Otros receptores han sido propuestos como posibles vías alternas de entrada o factores auxiliares como el recientemente descrito GRP78 (BiP) a nivel pulmonar o el CD147 en el tejido nervioso cuya evidencia es inconclusa o insuficiente²¹.

Recientemente, se ha descrito otra macromolécula mediadora del ingreso viral, la neuropilina-1 (NRP1), una proteína transmembrana con actividad coreceptora involucrada en la sinaptogénesis, angiogénesis y la sensación algésica. Daly et al. demostraron que la NRP1 (conocida por su capacidad de unirse a sustratos proteolizados por furina) potencia la infectividad, y por ende la propagación del SARS-CoV-2²². Esta se expresa altamente en el epitelio respiratorio y olfatorio, siendo identificada en células endoteliales y epiteliales, neuronas,

miocardiocitos, células musculares lisas, células dendríticas, adipocitos e incluso en la placenta. El papel de la NRP1 (en la vía dependiente de la preactivación por furina) es crítico según lo señalado en algunas investigaciones. Cantuti-Castelvetri et al. demostraron que, al bloquear una región de la NRP1, el SARS-CoV-2 reducía en gran medida su capacidad de infectar a las células. La entrada mediada por NRP1 se sugiere que es independiente de ECA2, lo que aclararía algunos casos de tropismo viral atípico que no se explican únicamente por el ingreso mediado por ECA2²³.

La traducción de las NSP (Ver Tabla 1) es dependiente de caperuza (cap) y se realiza mediante dos marcos abiertos de lectura en el extremo 5'; ORF1a, que origina a la poliproteína pp1a cuya posterior proteólisis da como resultado las proteínas no estructurales 1 a la 11; y ORF1b, que da como resultado a la poliproteína pp1ab de la cual derivan por proteólisis las proteínas no estructurales 1 a la 10 y 12 a la 16 (dichas proteólisis dependen de la actividad proteasa de las NSP, PLP y 3CLpro). Mientras que las proteínas estructurales y accesorias se expresan desde otros ORFs presentes en el extremo 3' del ARN a partir de ARN subgenómicos (ARNsg)²⁴.

Tabla 1. Función de las proteínas no estructurales (NSP1-16)

NSP	Función
NSP1	Inhibe la traducción de la célula huésped al unirse a los ribosomas de la célula*
	Aumenta la señalización de calcineurina/NFAT (induce IL-2)
	Inhibe la vía de señalización por IFN-I
	Disminuye la fosforilación de la proteína STAT1
	Modifica la función y estructura del citoesqueleto
	Interfiere con la replicación del ADN del huésped
NSP2	Es esencial para la estructura de los RTC anclados a las DMV
	Interfiere con las vías de muerte y diferenciación celular
	Altera la síntesis y modificación de lípidos
	Altera el procesamiento del ADN de la célula huésped
NSP3	Mediante su actividad PLP cataliza la proteólisis de la pp1a y pp1ab
	Posee actividad desubiquitinasa (DUB)
	Puede interrumpir los ciclos de la célula huésped al afectar a p53 y a la CaMKII
	Actividad de des-ADP-ribosilación
	Antagonista de IFN
	Participa en la formación de los RTC
NSP4	Participa en la formación de los RTC
	Alteración de la actividad mitocondrial

NSP	Función
NSP5	Mediante su actividad 3CLpro cataliza la proteólisis de la pp1a y pp1ab (crucial en el ciclo de vida de los coronavirus)
	Inhibe la señalización del IFN-I al interrumpir la actividad de NF-κB y del factor de transcripción STAT1
	Interfiere con la replicación del ADN del huésped
NSP6	Participa en la formación de los RTC
	Induce formación pero restringe expansión de autofagosomas
NSP7	Cofactores de RdRp
NSP8	Formar un heterodímero que estabiliza el sitio de unión del ARN viral en NSP12
	NSP8 tiene actividad primasa (3'-adenililtransferasa)
	Alteración de la actividad mitocondrial
NSP9	Participa en la replicación viral actuando como proteína de unión a ARNmc
	Alteración del transporte nuclear
NSP10	Estimula la actividad exorribonucleasa viral (NSP14)
	Cofactor de NSP14 y NSP16
	Es un importante regulador de replicación
NSP11	Posiblemente inhibe el desarrollo de TNF-α y la señalización de IL-1
NSP12	Replica y transcribe el ARN viral (actividad RdRp)
NSP13	Tiene actividad helicasa (de ADN y ARN) dependiente de magnesio
	Actividad 5'-trifosfatasa de ARN
	Modifica la función y estructura del citoesqueleto
	Interfiere con la replicación del ADN del huésped
NSP14	Actividad exorribonucleasa (corrección de errores)**
	Actividad N7-metiltransferasa
NSP15	Actividad EndoU sobre ARNbc y ARNmc***
	Retrasa la señalización del IFN
	Alteración del transporte nuclear
NSP16	Actividad 2'-O-metiltransferasa

RdRp: ARN polimerasa dependiente de ARN. 3CLpro: Proteinasa similar a 3C o proteasa principal (Mpro). CaMKII: Ca2+/Calmodulina Proteína quinasa II. PLP: Proteasa parecida a la papaína o PLpro. DMV: vesículas de doble membrana. RTC: complejo de replicación-transcripción. ARNmc: ARN monocatenario. ARNbc: ARN bicatenario.

Descripción: La maquinaria de capping (aún por terminar de descifrar) se compone de el cofactor NSP10, NSP13 con su actividad trifosfatasa 5' de ARN, NSP14 (N7-metiltransferasa), NSP16 (2'-O-metiltransferasa), faltando la identificación de la guanililtransferasa.

*Al hacerlo bloquea la entrada del ARNm celular y promueve su degradación, sin embargo, sigue permitiendo el paso y traducción del ARN viral (se cree que se media por la interacción de la NSP-1 con SL1, una horquilla del ARN viral).

**La actividad de corrección de errores (que elimina nucleótidos recién añadidos) podría explicar por qué el SARS-CoV-2 es menos susceptible a los antivirales que promueven la terminación temprana de la cadena de ARN naciente como los análogos de nucleótidos.

***Degrada la cola de poliuridinas (surgida de la replicación de la cola poli(A) del ARN viral), inhibiendo así la actividad de PAMP de estas colas, y disminuyendo la respuesta de IFN-I mediada por MDA5 fomentando la evasión inmune.

Fuente: autores, referencias 24, 25, 62, 64 y 64

Las NSP3, 4 y 6 reorganizan la membrana del retículo endoplasmático para permitir la formación de vesículas de doble membrana (DMV), en las cuales se arma y ancla el RTC (complejo de replicación-transcripción) formado por las proteínas no estructurales NSP2 a NSP16 y la proteína N. Es allí donde a partir del ARN genómico de sentido positivo se puede producir ARN genómico de sentido negativo (ARNg-) y múltiples subgenómicos de sentido negativo (ARNsg-) por polimerización discontinua. Estos ARNsg- nuevamente se usan como plantillas para producir ARN subgenómicos de sentido positivo (ARNsg+), que una vez traducidos completan el proteoma viral. Por último, el ensamblaje de los viriones se produce en el compartimento intermedio del retículo endoplasmático-Golgi (ERGIC) para después ser liberados¹⁸.

El total de interacciones proteínas humanas-proteínas virales (interactoma) para el SARS-CoV-2 es de 332 según ha sido reportado por Gordon et al. usando solo 26 proteínas virales. Díaz J. al realizar la representación en red del interactoma del SARS-CoV-2, demuestra que el virus en mayor medida afecta los procesos de tráfico vesicular normal del huésped, y que la mayoría de las proteínas virales solo tienen una interacción o vínculo, donde solo seis proteínas tienen más de 20 interacciones, siendo las principales la M con 29 vínculos, NSP7 con 26 y orf8 con 47 vínculos. Dicha baja conectividad puede relacionarse con la alta resistencia a la delección aleatoria de una proteína viral debido a la permanencia del resto, sugiriendo que un tratamiento combinado sobre los tres nodos principales podría ser exitoso²⁵.

Cinética viral

Damme et al., encontraron que existe una relación dosis dependiente entre la carga viral y la gravedad de la enfermedad, por lo tanto, adquiere importancia evaluar el cambio en esta a lo largo del tiempo, lo que también es conocido como cinética viral²⁶. Los últimos estudios demuestran que es relevante la carga total de viriones a la que se expone la persona, la cual se calcula tanto por el contacto en una sola oportunidad, como por múltiples exposiciones. Según el trabajo publicado por Harrison A. et al., el SARS-CoV-2 tenía un Ro (número básico de reproducción) de aproximadamente 2,2 (un cálculo basado en el seguimiento temprano durante el inicio de la pandemia), con un tiempo de duplicación de 5 días¹⁵. Sin embargo, la revisión sistemática de Billah et al., publicada en noviembre de 2020, reportó una

media de Ro de 2.87, indicando la posibilidad de un aumento significativo de infecciones por CoV en un futuro próximo²⁷.

El 97,5% de los infectados que van a desarrollar síntomas, lo hacen dentro de los primeros 11,5 días a partir de la exposición (periodo de incubación). Aunque el rango de tiempo abarca desde los 2 días hasta los 14, el valor promedio es de 5-6 días, y excepcionalmente los síntomas podrían aparecer incluso después de dos semanas²⁸.

El SARS-CoV-2 genera una amplia gama de manifestaciones clínicas que van desde una infección con síntomas leves hasta una enfermedad grave acompañada de una alta mortalidad. En pacientes levemente afectados, la respuesta inmune inicial del huésped es capaz de controlar la infección. En una enfermedad grave, la respuesta inmune excesiva conduce a daño orgánico, ingreso en cuidados intensivos o muerte (Ver Figura 5)²⁹.

El pico viral en el tracto respiratorio se da al momento del inicio de los síntomas o dentro de la primera semana del síndrome, resaltando la capacidad del virus de colonizar y replicarse en la garganta durante la infección temprana. Algunos estudios muestran que la diseminación viral por parte del infectado como potencial vector de contagio comienza aproximadamente 2 a 3 días antes del inicio del cuadro clínico, o en los primeros 5 días desde la aparición de los síntomas. Después de la primera semana de las manifestaciones clínicas, no ha sido documentada la transmisión viral. La relación entre el síndrome y la carga viral del SARS-CoV-2 es una de las razones que favorecen su infectividad comparado a otros betacoronavirus como el SARS-CoV que posee una disociación más acentuada entre el síndrome (de forma más temprana) y el pico de la carga viral (más tardía), lo que facilita la autopercepción de enfermedad y el aislamiento consecuente²⁹.

Respuesta inmune celular

En el momento de la exposición, el virus es detectado por receptores del sistema inmune innato (PRR) como el RIG-I (gen I inducible por ácido retinoico) y los receptores endosomales tipo toll (TLR) que fomentan la producción de mediadores proinflamatorios. Los ARN de doble cadena son reconocidos tanto por el RIG-I como por el MDA5 (proteína 5 asociada a la diferenciación de melanoma), que una vez activados se unen con la proteína adaptadora mitocondrial

MAVS, conduciendo a una cascada de señalización que activa los factores de transcripción IRF3 (factor 3 regulador del interferón) y NF-κB. Esto aumenta la expresión de los IFN tipo I (dentro de los que se encuentran el IFN-α y el β) y III (IFN-λ). Los IFN posteriormente pueden unirse a su receptor señalizando de forma autocrina o paracrina mediante la vía JACK-STAT, lo que incrementa la transcripción de productos de genes estimulados por IFN (ISG), y de igual forma, aumenta la expresión de estos INF, interfiere con la replicación viral y fomenta la activación de macrófagos y células antivirales como los linfocitos NK. Se considera que dicho *feedback* positivo puede ser uno de los substratos para que la respuesta originalmente paracrina/autocrina derive en una respuesta inflamatoria sistémica, sin embargo, los bajos niveles de IFN encontrados a nivel periférico en casos graves parecen contrariar esta hipótesis³⁰.

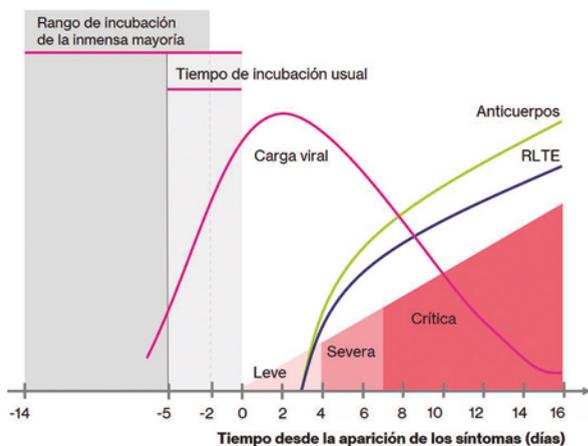


Figura 5. Cinética viral del SARS-CoV-2

RLTE: respuesta de linfocitos T específica

Fuente: autores.

Descripción gráfica: La forma leve de la COVID-19 desarrollada por la gran mayoría de los afectados consiste en síntomas gripales, pérdida del olfato o el gusto y neumonía leve. La forma severa tiende a aparecer al día 9 desde la exposición, y se caracteriza por disnea, neumonía severa e hipoxia. La forma crítica suele aparecer al día 12 desde la exposición e incluye el fallo respiratorio, el choque y la disfunción multiorgánica. Entre los días 10-15 desde la aparición de los síntomas los anticuerpos suelen ser detectables. Los linfocitos T CD4+ específicos para la proteína S se observan en alta frecuencia en los recuperados, a la vez que una alta proporción de respuestas mediadas por linfocitos T CD8+ específicos en su mayor parte para proteínas internas del virus se observa en aquellos que desarrollaron solo la forma leve de la enfermedad. Esto resalta el papel protector de una respuesta linfocítica celular inicial fuerte.

La carga viral es medida en el tracto respiratorio. La característica asintota de la carga viral en su extremo izquierdo se relaciona con las particularidades de los estudios que recaban los datos. Mientras que el extremo derecho, se relaciona con la permanencia de positividad por PCR reportada en varios casos, que no necesariamente equivale a la capacidad infecciosa, pudiendo corresponder a reacciones cruzadas contaminantes o fragmentos de nucleótidos que no se asocian con viriones infectivos.

La acción antiinflamatoria reportada de los IFN se puede explicar por su capacidad de limitar la replicación viral y restringir la respuesta inflamatoria sistémica³¹. El SARS-CoV-2 se caracteriza por la evasión a la detección temprana por parte del sistema inmune, en el cual la señalización y la producción de IFNs se encuentra alterada. El nuevo CoV produce una potente supresión de la expresión de IFN tipo I y III a través de las proteínas virales, y evasión de la detección mediada por RIG-I debido a la compartimentalización de la reproducción viral (en las DMV). La actividad RIG-I ya se encuentra suprimida en los pacientes ancianos, lo que representa uno de los factores que contribuyen a una mayor mortalidad y severidad en este grupo etario³².

En los casos más graves se observa una respuesta inflamatoria desproporcionada del huésped con altas concentraciones de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, y menores niveles de IFN-β o IFN-λ a los esperados, lo que da como resultado una viremia persistente, replicación exagerada y la posterior respuesta hiperinflamatoria. Estas moléculas proinflamatorias en alta concentración amplifican el daño tisular a través de la disfunción endotelial y la vasodilatación, permitiendo el reclutamiento de células inmunes, como linfocitos además de macrófagos y neutrófilos responsables del desarrollo de lesiones pulmonares, pudiendo culminar en insuficiencia respiratoria, insuficiencia orgánica y muerte³³. Así mismo, la COVID-19 grave se caracteriza por alteraciones como la pérdida de células dendríticas plasmocitoides, basófilos y una linfopenia T muy marcada de predominancia CD8+ y γδ³⁴.

Antela infección se produce una respuesta coordinada tradicional por linfocitos T CD4+ y CD8+, cuya actividad se ha visto en algunos casos aumentada y en otros disminuida³⁵. Cuando la respuesta linfocitaria es insuficiente se cree que se vincula con la severidad de la enfermedad, un ejemplo claro es la linfopenia que representa un factor de riesgo asociado con la admisión a unidad de cuidados intensivos, severidad y mortalidad³⁶. Las células T CD8+ específicas del SARS-CoV-2 están presentes en aproximadamente el 70% de los pacientes que se han recuperado³⁷. Un estudio ha demostrado que la seropositividad no está completamente vinculada a la respuesta adaptativa celular, siendo que aproximadamente 93% de los “asintomáticos” presentaron respuesta celular específica por linfocitos T ante el SARS-CoV-2 a pesar de la seropositividad en solo el 60%

de los casos³⁸. Cabe destacar que en el momento de activarse la respuesta inmune celular se incrementará la producción de mediadores inflamatorios (IFN-1, TNF- β , IL-1, CCL2, IFN- α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , CCL5), la perforina y granzima B, procesos que suelen ocurrir en otras infecciones de las vías respiratorias³⁹.

Respuesta inmune humoral

La mayoría de los anticuerpos neutralizantes (Ac-nt) contra el SARS-CoV-2 se unen al RBD, y aparecen dentro de los primeros 20 días desde el comienzo de los síntomas en la mayor parte de los casos. La magnitud de la respuesta humoral (tanto los anticuerpos como los linfocitos B de memoria anti-RBD) dependen positivamente de la severidad de la enfermedad sin afectar la cinética humoral, de hecho, los títulos más elevados se presentan en los pacientes hospitalizados más graves comparados a los menos afectados, y además, en los pacientes mayores y de edad media comparados a los más jóvenes⁴⁰. Además, un porcentaje considerable (>30%) de los infectados se recupera con niveles bajos o incluso sin desarrollar Ac-nt, y se ha encontrado una asociación negativa entre los títulos de anticuerpos y el conteo de linfocitos al momento de la admisión⁴¹.

Los títulos de Ac-nt leves tienden a desaparecer más rápidamente (incluso en periodos tan cortos como 50 días para los menores títulos) que los títulos elevados, aun cuando los anticuerpos de unión puedan seguir detectables. Comparativamente, se sugiere que la memoria mediada por linfocitos T podría ser más estable o decaer más lentamente. Por otra parte, no se tiene seguridad de que la inmunización sea esterilizante, y por lo tanto existe la posibilidad de que personas inmunes actúen como vectores de contagio⁴².

La duración de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en plasma sigue en estudio, Gaebler et al., demostraron la persistencia de estos después de 6 meses desde la infección en individuos recuperados, sin embargo, la actividad neutralizante en plasma disminuyó sustancialmente, al mismo tiempo que los títulos de anticuerpos anti-RBD donde las IgA fueron las menos afectadas⁴³. Además, evidenciaron que la magnitud de la respuesta por células de memoria contra el RBD viral permaneció prácticamente constante (aunque los anticuerpos que estas expresaban mejoraron su potencia neutralizante). Contrariamente, Dan et al.,

encontraron que aproximadamente después de 3 meses los niveles de IgA anti-RBD eran indistinguibles en los infectados vs los no infectados, los anti-RBD tipo IgG fueron potencialmente estables y que los niveles de linfocitos B de memoria incrementaron en la mayoría de los casos hasta 8 meses después de la aparición de los síntomas para una corte que se componía mayormente de casos leves y algunos hospitalizados⁴⁰.

Por otro lado, el inmunofenotipo humoral descrito en una cohorte de Singapur demostraba que los títulos de anticuerpos neutralizantes eran comparables entre pacientes asintomáticos y sintomáticos. Además, la fuerza y especificidad antigénica de la respuesta celular T no mostró mayores diferencias entre pacientes asintomáticos y sintomáticos, lo cual parece indicar que la magnitud de las respuestas B y T no se correlacionan con el resultado clínico. Por otra parte, ambas clases de pacientes montaron además una fuerte respuesta citoquímica ante estimulación de células de sangre completa con péptidos virales, sin embargo, los pacientes asintomáticos tendían a expresar altas concentraciones de IL-2 e IFN- γ , contrario a las bajas concentraciones de estas citoquinas en los sintomáticos⁴⁴.

"Tormenta de citoquinas"

La tormenta de citoquinas o síndrome de liberación de citoquinas es una respuesta inmunológica mal direccionada, exagerada y desregulada que se acompaña de una excesiva expresión de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias por parte de células inmunes y no inmunes. Esta, para generarse, no requiere de un sistema inmunológico originalmente desregulado, de hecho, un sistema óptimo puede reaccionar de forma excesiva⁴⁵. La liberación masiva de citoquinas proinflamatorias contribuye a la inflamación y el daño pulmonar extenso llevando a la lesión pulmonar aguda, el SDRA y la neumonía fatal; además de alteraciones inflamatorias en otros sistemas, entre las que se encuentran la falla multiorgánica, linfopenia severa sin necesidad de infección directa y pérdida de linfocitos Th reguladores con ganancia de Th17, disbiosis intestinal, incremento de la permeabilidad vascular, hipercoagulabilidad y trombosis. Estos eventos se acompañan de otros potenciadores del daño mediados por el virus, como la activación del complemento, de células proinflamatorias, y la formación de autoanticuerpos, células inmunes autorreactivas y complejos inmunes⁴⁶.

En la aparición de este síndrome participan múltiples citocinas proinflamatorias producidas por numerosas células como células epiteliales, macrófagos, linfocitos T, neutrófilos y células Th17, incluidas TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17 e IL-1 β , además de quimiocinas proinflamatorias como CXCL10 (IP-10 o proteína 10 inducida por IFN- γ), y CCL2 (MCP1)^{46,47}. Algunos patrones de expresión tienen un papel pronóstico central, como la expresión de la triada IL-6, IL-10 e IP-10, que se correlacionan cercanamente con la progresión de la enfermedad, donde la IP-10, a diferencia de en otras infecciones virales, permanece elevada a lo largo de la COVID-19, y en este caso en particular su expresión parece ser independiente del IFN- γ . Así mismo, lo que parece ser un sello hiperinflamatorio de la COVID-19 es el incremento de respuestas de IFN tipo II y citoquinas mediadas por la vía NF- κ B, a su vez que se suprimen las respuestas de IFN tipo I y III, que poseen un papel antiviral particularmente importante para el control viral en las fases iniciales. Esto se pone en evidencia por la correlación con severidad que existe en pacientes con variantes que afectan la respuesta interferónica tipo I, o autoanticuerpos contra dichas moléculas⁴⁴. Por otro lado, existen estudios que demuestran que la acción sinérgica del TNF y el IFN- γ (IFN tipo II) median la PANoptosis (Piroptosis, Apoptosis y Necroptosis) asociada con la inducción y perpetuación de la tormenta de citocinas y la muerte celular⁴⁸.

La unión de los viriones del SARS-CoV-2 a la ECA2, su internalización e inhibición mediada por ADAM17, conlleva a un incremento en la actividad de la angiotensina II/NF- κ B induciendo la liberación de citoquinas como IL-6, IL-8 y TNF- α , que también se ven expresadas por la activación de receptores intracelulares y por procesos como la piroptosis, una muerte celular inflamatoria, vinculada a la actividad del inflamosoma y la IL-1 β , actividad que las viroporinas E y ORF3a son capaces de inducir. Este proceso podría representar un vínculo entre la respuesta inflamatoria grave y la pérdida del control sobre la replicación viral. Además, los patrones de citoquinas como el de IL-1 β , IL-23, IL-6 y TGB- β promueven la transcripción de ROR γ t, que junto a la hipoxia del entorno celular inducen la diferenciación de los linfocitos T CD4+ en TH17, productores de IL-17, favoreciendo a este grupo celular por sobre los linfocitos Th reguladores. Por otro lado, la IL-6 induce la activación del factor NF- κ B y producción de otras citoquinas como TNF- α , y el incremento en la expresión de IL-8 mediado por la activación de las vías JNK, p38 o ERK inducidas por la infección viral, junto

a la IL-17 reclutan y activan neutrófilos que favorecen el daño celular y tisular. Los efectos mediados por las citocinas no son aislados, debido a que estas se interregulan. Ejemplos de estos vínculos son la inducción de IL-6 e IL-8 por la IL-17, o de NO, PAF, PGE2 e IL-6 por parte de la IL-1 β , o el reclutamiento de neutrófilos e inducción de IL-1 β e IL-6 dado por la actividad TNF- α ⁴⁷.

Dinámica fisiopatológica de la infección por sistemas principales

Sistema hematológico

Las manifestaciones hematológicas graves de la COVID-19 tienen características tanto de una microangiopatía trombótica (MAT) como de coagulación intravascular diseminada (CID). Los hallazgos histopatológicos de los exámenes post mortem en pacientes con la COVID-19 mostraron ser compatibles con los de una MAT por los depósitos plaquetarios microvasculares típicos en vasos pequeños de los pulmones a lo largo de los focos de hemorragia local y la acumulación de células inflamatorias en los capilares alveolares⁴⁹. Sin embargo, la afectación hematológica de la COVID-19 no presenta la totalidad de características de la MAT, como lo son la hemólisis intravascular y la trombocitopenia severa, debido a lo cual diversos autores afirman que se trata de una MAT con compromiso local a nivel pulmonar⁵⁰.

Como en la CID, los pacientes con la COVID-19 generalmente muestran un aumento de los niveles de dímero D y fibrinógeno, no obstante, se han presentado niveles muchos más bajos de antitrombina, proteína C y de los factores de coagulación (II, V, VII, X), a los que normalmente se presentan en la CID. Adicionalmente, solo el 5% de los pacientes fallecidos registraron los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para CID, y ninguno de los sobrevivientes cumplió con todos los criterios⁵¹.

La manifestación clínica de la coagulopatía por COVID-19 es principalmente protrombótica en ausencia de una coagulopatía de consumo real, con una alta tasa de tromboembolismo venoso y posiblemente arterial con pocas complicaciones hemorrágicas, por lo que recientes estudios concluyen que debe clasificarse como una manifestación distinta de un síndrome de coagulación intravascular que necesita de nuevos criterios diagnósticos⁵².

Sistema respiratorio

Los pacientes que desarrollan las formas severas de la enfermedad demuestran hallazgos histopatológicos similares a los encontrados en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), con elevada infiltración linfocítica intersticial e invasión intraalveolar de macrófagos. Un hallazgo distintivo en la COVID-19 es la presencia de tapones producto de exudados mucofibrinosos en el tracto respiratorio, asociados a las citoquinas proinflamatorias y que se relacionan con los casos de severidad incluso en los adultos jóvenes⁵³.

La enfermedad a nivel pulmonar puede pasar por tres etapas según los hallazgos histopatológicos; la primera caracterizada por el daño alveolar difuso (DAD), que junto a los cambios reactivos de los neumocitos puede encontrarse incluso antes de la aparición de los síntomas. La siguiente etapa es la trombosis difusa de arterias pulmonares pequeñas que se halla con frecuencia de forma temprana después del inicio de los síntomas; y finalmente, la fibrosis intersticial, que comienza su aparición aproximadamente a las 3 semanas desde el inicio del cuadro, sin relación aparente con la ventilación mecánica⁵⁴. Los hallazgos se llegaron a presentar de manera simultánea, y las tres etapas no siempre se dieron⁵.

El fenómeno de hipoxemia silenciosa o “feliz” consiste en una hipoxemia arterial pronunciada, sin síntomas proporcionales al inicio de la enfermedad como la disnea. En la COVID-19 múltiples cambios pulmonares llevan al desarrollo de hipoxemia. Inicialmente, se encuentra vasoplejía asociada a la infección que favorece el flujo sanguíneo (vasodilatación persistente) en alveolos colapsados debido a la pérdida de surfactante en el entorno inflamatorio y al edema intersticial, así mismo, se presenta vasoconstricción que limita el flujo en otras zonas que pudiesen estar mejor ventiladas. Entre otros factores prohipoxémicos están los microtrombos intravasculares, la formación de membranas hialinas y disminución de la hematosis. Como en los primeros días de la enfermedad, la compliancia pulmonar, el espacio muerto fisiológico y la resistencia en la vía aérea se encuentran normales, no se producen estímulos prodisnéicos importantes. Es por esto que, la taquipnea, la hiperpnea y el aumento esperado del gradiente de oxígeno alveolar-arterial deben tenerse

en cuenta al momento de interpretar valores de SpO₂ “normales”, pues estos pueden corresponder a valores producto del desplazamiento a la izquierda de la curva de la disociación de la hemoglobina⁵⁶.

Sistema cardiovascular

Se ha demostrado que la ECA2 se expresa en miocitos cardíacos humanos, por lo que es posible que el SARS-CoV-2 infecte directamente a las células cardíacas, e induzca miocarditis. Se ha planteado un daño indirecto mediante 4 mecanismos principales: la injuria isquémica, la coagulación anormal, la alteración de la microcirculación y la tormenta de citoquinas⁵⁷.

Actualmente, entre el 7,2% y 40,9% de los pacientes que cursan con la COVID-19 desarrollan lesión miocárdica. Los biomarcadores que frecuentemente se alteran son la troponina cardíaca y el péptido natriurético tipo B, además de la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. Estos hallazgos, se pueden corresponder con las descripciones histopatológicas, donde se ha llegado a reportar infiltrado linfocítico, edema miocárdico como parte de una miocarditis leve, signos de epicarditis y endotelitis cardíaca⁵⁵.

Además de las citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α , la piroptosis asociada a la infección directa se ha encontrado como mediador de la disfunción endotelial. Este proceso, junto a la disrupción del glicocálix, y endotelitis por la leucotaxis conllevan a una actividad procoagulante. Se especula que la piroptosis se puede dar mediante tres mecanismos que ensamblan el inflamoma: la acumulación de angiotensina II, la reacción del complemento ante la proteína N, o por unión directa de la proteína S con la ECA2. Una vez activado, se producen citoquinas proinflamatorias (IL-1 β e IL-18) y se liberan DAMPs (patrones moleculares asociados al daño), lo que lleva a la activación de la cascada del complemento y la subsecuente cascada de la coagulación⁵².

Sistema neurológico

A pesar de que la detección de ARN viral es baja en el SNC, existe una fuerte evidencia de que los coronavirus también invaden el SNC pudiendo explicar diferentes neuropatologías y daños focales como el del centro cardiorrespiratorio⁵⁵. Algunos

estudios también indicaron la presencia de partículas de SARS-CoV-2 ubicadas en neuronas del cerebro en muestras de individuos infectados⁵⁸. Otras investigaciones sobre coronavirus sugieren que la diseminación neuronal retrógrada y hematogena pueden ser las posibles vías para que el SARS-CoV-2 ingrese al SNC⁵⁹. Además, Belani P et al, afirman que la COVID-19 representa un factor de riesgo para los accidentes cerebrovasculares isquémicos⁶⁰.

Se ha encontrado mayor representación del ARN viral en el bulbo olfatorio que en el tallo cerebral⁶¹. La anosmia es el síntoma neurológico principal, e incluso hay quienes consideran que es de mayor utilidad que la fiebre como criterio de tamizaje, siendo uno de los indicadores más tempranos comúnmente reportados de la COVID-19, algo que se ha vuelto cada vez más incierto con los cuadros sindrómicos predominantes ante las nuevas variantes virales. Esta puede deberse a un efecto directo del SARS-CoV-2 sobre las células sustentaculares (CS), o indirecto, al causar una disfunción metabólica secundaria u otra disfunción de las neuronas receptoras olfativas, ya que las CS también sirven para proteger estas neuronas. Las CS se regeneran después del daño con una frecuencia más rápida que las neuronas receptoras, lo que explica por qué la anosmia asociada a la COVID-19 suele ser de corta duración, sin embargo, algunos estudios reportan casos de anosmia que perdura por varios meses, e incluso parosmia, que se cree está asociada a la regeneración del epitelio olfatorio⁶². Aunque la prevalencia es muy variable, se puede encontrar disfunción olfatoria hasta valores cercanos al 80%. Además, se han encontrado ageusias verdaderas que se independizan de las relacionadas con la pérdida del olfato⁶³.

Sistema renal

En el sistema renal, la necrosis tubular aguda proximal fue la lesión más frecuente encontrada en autopsias, si bien, su etiología aún no está bien definida, parece ser multifactorial, involucrando mecanismos relacionados con la alta liberación de citoquinas, la hipoxia sistémica, alteraciones de la coagulación, sepsis, o incluso la destrucción celular debido a la virosis⁶⁴. En otros hallazgos post-mortem la proteína N del SARS-CoV-2 se encontró acumulada en los túbulos renales, lo que sugiere que infecta directamente a través de diseminación

virémica induciendo lesión renal aguda al unirse a la ECA2 e internalizarse y por lo tanto infectar a las células renales que lo expresan, incluidas las células epiteliales tubulares renales, los podocitos y otros⁶⁵.

Sistema reproductivo

La COVID-19 podría generar infertilidad masculina y deficiencia de testosterona. A nivel de las células testiculares, cuatro células principales expresan una mayor tasa de ARNm de la ECA2, siendo superior en varones jóvenes: células de ductos seminíferos, espermatogonias, células de Leydig y las células de Sertoli^{66,67,68}. La infección directa y las consecuencias inflamatorias por citoquinas representan los mecanismos patológicos sobre las células de Leydig que podrían llevar a una disminución de la testosterona sérica⁶⁹.

Hasta la fecha, no se han informado daños al sistema reproductor femenino en pacientes con la COVID-19. Sin embargo, la alteración del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) asociada a la infección por SARS-CoV-2 afecta la foliculogénesis, esteroidogénesis, maduración de ovocitos y ovulación pudiendo resultar en infertilidad y trastornos menstruales⁷⁰. Cabe mencionar que la expresión de ECA2 en la placenta es mayor que la detectada en pulmón por lo que existe riesgo de infección viral⁷¹.

Conclusiones

Con el presente artículo se logró realizar una revisión de los hallazgos más actualizados en la literatura científica respecto a la caracterización y fisiopatología del SARS-CoV-2 junto con la dinámica de infección en los sistemas principales, siendo fundamental este conocimiento para la identificación de blancos terapéuticos, el entendimiento del comportamiento de la enfermedad y el desarrollo de vacunas.

En cuanto a la respuesta inmune, la posible evasión temprana representa una paradoja al tomar en cuenta la hiperinflamación posterior, donde la disrupción interferónica a nivel pulmonar juega un papel importante posibilitando la extenuación de linfocitos o la generación de respuestas autoinmunes que deberían evaluarse meticulosamente por la presencia de linfopenia. Para contrarrestar la evasión

temprana, se podría considerar como un posible método terapéutico iniciar tratamiento con IFN buscando evitar la replicación excesiva.

Por otra parte, se debe pensar en la COVID-19 no meramente como una enfermedad pulmonar, sino como una enfermedad multisistémica resaltando sus efectos a nivel hematológico, neurológico y renal en donde el mecanismo y el alcance de lesión sobre ellos aún no están del todo descritos. Vale la pena resaltar las alteraciones hematológicas de la enfermedad las cuales abren la posibilidad de establecer nuevos criterios para lo que parece ser una CID modificada asociada a la COVID-19. Así mismo, respecto a la asociación clínico-patológica en el sistema respiratorio, es importante poder identificar la presencia de hipoxemia feliz, dado que plantea el escenario para un deterioro clínico rápido asociándose a una mayor internación en UCI y mortalidad intrahospitalaria.

Agradecimientos

Se le agradece al Dr. Fabio Bolívar Grimaldos, fundador del grupo de investigación MEDITA (Medicina Dirigida a la Intervención en Tabaquismo), por su colaboración en el proceso editorial de esta publicación.

Referencias bibliográficas

1. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) [Internet]. PAHO. 2020 [Citado Nov 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. The Johns Hopkins University School of Medicine. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University [Internet]. CORONAVIRUS RESOURCE CENTER. 2020 [Citado Ene 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2020 Mar [Citado Octubre 2020];83 (3):217-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134861/>
4. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. CORONAVIRUS (COVID-19) [Internet]. Minsalud. 2020 [Enero 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. Vellas C, Delobel P, de Souto Barreto P, Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2020 [Citado Dic 2020];24 (7):685-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744561/>
6. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Apr [Citado Nov 2020];162:108142. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278764/>
7. Huang Y, Yang C, Xu Xf, Xu W, Liu S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020; 41:1141-1149.
8. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2020 Oct [Citado Dic 2020];1866 (10):165878. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544429/>
9. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 2020;9(4):1225.
10. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6. Erratum en: *Cell*. 2020;183(6):1735.
11. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020 [citado 2020 Oct];12(4):372. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC732198/>
12. Lei X, Dong X, Ma R, Wang W, Xiao X, Tian Z, et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun* [Internet]. 2020 [citado 2021 Ene];11(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC732898/>
13. Samavarchi-Tehrani P, Abdouni H, Knight J DR, Astori A, Samson R, Lin ZY, et al. A SARS-CoV-2 – host proximity interactome. *BioRxiv* [preprint]. 2020 bioRxiv 282103 [publicado 2020 Sept 04; citado 2020 Oct]: [49 p.] Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.03.282103v1>
14. Zhang Y, Zhang J, Chen Y, Luo B, Yuan Y, Huang F, et al. The ORF8 Protein of SARS-CoV-2 Mediates Immune Evasion through Potently Downregulating MHC-I. *BioRxiv* [preprint]. 2020 bioRxiv 111823 [publicado 2020 May 24; citado 2021 Ene]: [41 p.] Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.24.111823v1>
15. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol* [Internet]. 2020 [citado 2020 Dic];41(12):1100-1115. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556779/>
16. Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, Olive L, Marx W, O'Neil A, et al. The pathophysiology of SARS-CoV-2: A suggested model and therapeutic approach. *Life Sci* [Internet]. 2020 [citado 2020 Oct];258:118166. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392886/>
17. Li S, Li S, Disoma C, Zheng R, Zhou M, Razzaq A, et al. SARS-CoV-2: Mechanism of infection and emerging technologies for future prospects. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 2020 Oct]; 31(2): e2168. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2168>
18. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2020.(citado 2020 Dic) 6:1–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537588/>
19. Wu C, Zheng M, Yang Y, Gu X, Yang K, Li M, et al. Furin: A Potential Therapeutic Target for COVID-19. *iScience* [Internet]. 2020 [citado 2020 Nov];23(10): 101642. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534598/>
20. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* [Internet]. 2020 [citado 2020 Dic];11(1):1620. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7100515/>
21. Shilts J, Crozier TWM, Greenwood EJD, Lehner PJ, Wright GJ. No evidence for basigin/CD147 as a direct SARS-CoV-2 spike binding receptor. *Sci Rep*. 2021;11:413.
22. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, Antón-Plágaro C., et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020; 370(6518):861-865.
23. Cantuti Castelvetri L, Ojha Ravi, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, S Kuivanen, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020;370(6518):856-860.
24. Asghari A, Naseri M, Safari H, Saboory E, Parsamanesh N. The Novel Insight of SARS-CoV-2 Molecular Biology and

- Pathogenesis and Therapeutic Options. *DNA Cell Biol.* 2020;39(10):1741-1753.
25. Díaz J. SARS-CoV-2 Molecular Network Structure. *Front Physiol.* 2020;11:870.
 26. Van Damme W, Dahake R, van de Pas R, Vanham G, Assefa Y. COVID-19: Does the infectious inoculum dose-response relationship contribute to understanding heterogeneity in disease severity and transmission dynamics?. *Med Hypotheses.* 2021;146:110431.
 27. Billah M.A, Miah M.M, Khan M.N. Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PLoS ONE.* 2020; 15(11): e0242128.
 28. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-582.
 29. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020; 371:m3862.
 30. Loo YM, Gale M Jr. Immune signaling by RIG-I-like receptors. *Immunity.* 2011; 34(5):680-92.
 31. Giovanni Franzo. The features of SARS-CoV-2 and other human coronavirus genomes could affect interferon production and immune response. *Research Square [Internet].* 2020 [Citado en Noviembre de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-25640/v1>.
 32. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020; 181(5):1036-1045.e9.
 33. Oliveira D, Medeiros N, Gomesa J. Immune response in COVID-19: What do we currently know? Author links open overlay panel. *Microbial Pathogenesis.* 2020; 148:104484.
 34. Buszko M, Nita-Lazar A, Park J-H, Schwartzberg PL, Verthelyi D, Young HA, et al. Lessons learned: new insights on the role of cytokines in COVID-19. *Nat Immunol.* 2021;22(4):404–11.
 35. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20: 529–536.
 36. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge D, Greenplate A, Wu J, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals patient heterogeneity and distinct immunotypes with implications for therapeutic interventions. *Science.* 2020; 369 (6508): 1-17.
 37. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan J, Moderbacher C, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020;181(7):1489-1501.
 38. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Stralin K, Gorin J, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell.* 2020;183(1): 158-168.
 39. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020.; 71(15): 762-768.
 40. Dan J.M, Mateus J, Kato Y, Hastine K.M, Yu E.D, Faliti C, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021; 371(6529): 1-15.
 41. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, et a. Neutralizing Antibody Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Coronavirus Disease 2019 Inpatients and Convalescent Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10): 2688–2694.
 42. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Pickering S, Steel K, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol.* 2020; 5:1598–1607.
 43. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi J.C.C, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021; 591: 639-644.
 44. Le Bert N, Tan A, Kunasegaran K, Tham C, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls
 45. Alcock J, Masters A. Cytokine storms, evolution and COVID-19. *Evol Med Public Health.* 2021;9(1):83–92.
 46. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; (54):62-75.
 47. Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessouf F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microb Pathog.* 2021;153:104799.
 48. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell.* 2021;184(1):149-168.
 49. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Heide RSV. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *Lancet.* 2020; 8 (7): 681-6.
 50. Levi M, Thachil J. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy-Either, Neither, or Both. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(7):781-4
 51. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–92.
 52. Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine “storm” and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia.* 2020; 34(7):1726-9.
 53. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020; 25;324(8):782-93.
 54. Schaller T, Hirschi K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *JAMA.* 2020; 323(24): 2518–20.
 55. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, Von der Thüsen JH, Van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020; 33: 2128–38.
 56. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020; 21(1):198.
 57. Wei ZY, Geng YJ, Huang J, Qian HY. Pathogenesis and management of myocardial injury in coronavirus disease 2019. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(11):1994–2006.
 58. DosSantos MF, Devalle S, Aran V, Capra D, Roque NR, Coelho-Aguiar J de M, et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. *Front Neuroanat.* 2020;14:37.
 59. Keyhanian K, Pizzolato R, Mohit B, Davoudi V, Hajighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol.* 2020;350 :577436.
 60. Belani P, Schefflein J, Kihira S, Rigney B, Delman BN, Mahmoudi K, et al. COVID-19 Is an independent risk factor for acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol.* 2020; 41(8):1361–4.
 61. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections. *medRxiv.* 2020;2020.04.17.20058545
 62. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist.* 2020; 85–94.
 63. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol - Head Neck Surg [Internet].* 2020 [Enero 2021];163(1):3–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1177%2F0194599820926473>
 64. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, Chen J-H, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int [Internet].* 2020 [Enero 2021];97(5):824–8. Disponible en: <https://>

- dx.doi.org/10.1016%2Fj.kint.2020.03.001
65. Araújo Duarte PM, Bastos Filho FAG, Duarte JVA, Duarte BA, Duarte IA, Lemes RPG, et al. Renal changes in COVID-19 infection. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2020 [Enero 2021];66(10):1335–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.10.1335>
 66. Abobaker A, Raba AA. Does COVID-19 affect male fertility? *World J Urol* [Internet]. 2020 [Enero 2021];1–2. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03208-w>
 67. Dutta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. *Reprod Sci* [Internet]. 2021 [Enero 2021];28(1):23–6. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs43032-020-00261-z>
 68. Khalili MA, Leisegang K, Majzoub A, Finelli R, Selvam MKP, Henkel R, et al. Male fertility and the COVID-19 pandemic: Systematic review of the literature. *World J Men's Heal Infertil* [Internet]. 2020 [Enero 2021];38(4):506–20. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.5534%2Fwjmh.200134>
 69. Huang C, Ji X, Zhou W, Huang Z, Peng X, Fan L, et al. Coronavirus: A Possible Cause of Reduced Male Fertility. *Andrology*. 2020; 9(1): 80-7.
 70. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 2020 [Enero 2021];26(6):367–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>
 71. Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020 [Enero 2021];41(1):89–95. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.018>