

¿Cómo nos enferma el **SARS-CoV-2?**

Ruth Monserrat Rodríguez-Hernández¹, María Coral
Rodríguez-Carrasco² y María de los Ángeles Romero-Tlalolini^{3*}

1 Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Antiguo Camino a San Felipe s/n, col. Reforma., Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México. C.P. 68020.

2 Centro de Oncología y Radioterapia del Estado de Oaxaca, SSO, Oaxaca, México.

3 Conacyt-UABJO, Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Antiguo Camino a San Felipe s/n, col. Reforma, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México. C.P. 68020. *Correo electrónico: mdlaromerotl@conacyt.mx

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2020
Fecha de aceptación: 28 de mayo de 2020

La reciente aparición del virus SARS-CoV-2, que ha provocado la actual pandemia, genera muchas dudas respecto a la enfermedad que causa. Con esta revisión pretendemos explicar cómo y por qué infecta, a qué se deben los síntomas de este padecimiento, por qué deriva en neumonía o la razón por la cual las personas con afecciones crónicas son las que corren más riesgo. El principal órgano que ataca el virus son los pulmones, específicamente los alveolos. Los síntomas observados y la necesidad de oxigenación obedecen a que ahí se lleva a cabo el intercambio gaseoso; algunas alteraciones podrían deberse tanto a la infección de otras células, como a los tratamientos empleados contra el padecimiento u otras enfermedades previas.

Mecanismos de transmisión

Por lo general, los virus no infectan indiscriminadamente a todas las células de un organismo. Así que el primer paso para que pueda ocasionar alguna alteración en el ser humano es a través de su ingreso al cuerpo, lo que le permitirá estar en contacto con sus células blancas. El principal mecanismo de entrada del SARS-CoV-2 es por la vía respiratoria, a través de microgotas expulsadas por un individuo infectado al toser o estornudar, pero no es la única forma de transmisión (Figura 1). Lo anterior resultó evidente porque aparte de los signos en el sistema respiratorio, en algunos pacientes también se observó infección y síntomas en el sistema gastrointestinal (Helmy *et al.*, 2020; Kotfis & Skonieczna-Zydecka, 2020; Lai *et al.*, 2020; Perlman & Netland, 2009).

Además de los signos que presentan las personas enfermas, que podrían indicar la localización de las células infectadas, las posibles fuentes de contagio se conocen gracias a que en diferentes fluidos corporales se detectó la presencia del virus mediante la técnica de **qRT-PCR*** (Reacción en Cadena de la Polimerasa, transcriptasa reversa, cuantitativa). Durante los esfuerzos por determinar el método más adecuado para diagnosticar la enfermedad COVID-19 y caracterizar al agente infeccioso se han analizado diferentes tipos de muestras, tales como lavado broncoalveolar, exudados nasofaríngeo y orofaríngeo, saliva, muestras fecales e incluso sanguíneas. La detección del virus ha sido constante en muestras de exudados orales y lavado broncoalveolar tomadas en diferentes momentos durante la infección (Kotfis & Skonieczna-Zydecka, 2020; Li, Geng, Peng, Meng & Lu, 2020). Así, actualmente sabemos que además de las microgotas que ingresan por vía respiratoria, otros medios de contagio pueden ser el contacto directo con una persona infectada, aun cuando ella no presente síntomas de la enfermedad (asintomática), una ruta fecal-oral o los **fómites*** (Helmy *et al.*, 2020; Lai *et al.*, 2020; Tay, Poh, Renia, MacAry & Ng, 2020; Zhou *et al.*, 2020).

Infección y alteraciones generadas

Una vez que los viriones (partículas virales) ingresan a un organismo a través de los ojos, boca y principalmente nariz, es necesario que entren en las células para que puedan multiplicarse. El análisis de muestras **post mortem***, así como los **estudios radiográficos*** y **tomografías computarizadas*** de pacientes que presentan COVID-19 muestran que el virus viaja hasta las vías aéreas inferiores generando daños en los lóbulos pulmonares inferiores y, en muchos casos, compromiso pulmonar bilateral. También se ha observado **daño alveolar difuso***, **descamación*** o **necrosis epitelial***, **deposición de fibrina*** y formación de **membrana hialina*** (Wang *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020). Estos y otros hallazgos han permitido determinar que el SARS-CoV-2, al igual que otros coronavirus, infecta a células de las vías respiratorias y principalmente del **parénquima pulmonar***, que es donde ocurre el intercambio gaseoso (Figuras 1 y 2).

Aunque aún se están realizando más estudios, se sugiere que el virus inicialmente se une a **células ciliadas*** del epitelio nasal e inicia en éstas su **replicación*** (Mason, 2020). Posteriormente, este organismo migra por las vías aéreas conductoras; si la infección se mantiene en las vías aéreas superiores y conductoras, la enfermedad se presentará con síntomas leves. Si el sistema inmune es incapaz de eliminar a las partículas virales y a las células infectadas, entonces los virus podrían desplazarse e infectar el parénquima pulmonar (Figura 1) (Mason, 2020). Los alveolos pulmonares forman parte de este parénquima y están constituidos primordialmente por dos tipos de células: los neumocitos tipo I y neumocitos tipo II (también llamados células alveolares tipo I y tipo II). El intercambio gaseoso se realiza básicamente en los neumocitos tipo I y la función de los tipo II es la de secretar hacia la luz alveolar una sustancia denominada surfactante pulmonar (Figura 2), cuya tarea es permitir que los alveolos se expandan y evitar su colapso mediante la disminución de la tensión superficial (Knudsen & Ochs, 2018). El SARS-CoV-2 infecta a los neumocitos de los dos tipos, así como a células del sistema inmune presentes en los alveolos, como los **macrófagos*** (Chu *et al.*, 2020; Mason, 2020).

Para ingresar a los neumocitos y en general a las células que infecta, el SARS-CoV-2 –al igual que otros virus– necesita interactuar con una molécula en la superficie de la célula a infectar. Dicha molécula se denomina receptor y cada virus emplea el específico, aunque los virus de una misma familia podrían usar el mismo. Tanto el SARS-CoV-2 como su homólogo el SARS-CoV utilizan como receptor a la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2, por sus siglas en inglés) (Hoffmann *et al.*, 2020). Desde la aparición del SARS-CoV, diversos grupos de investigación se dedicaron a evaluar con mayor detalle la expresión de la ACE2 en diferentes tipos de células, con el fin de entender mejor los síntomas y plantear posibles tratamientos. De tal forma, actualmente con la aparición de SARS-CoV-2 sabemos que los neumocitos tipo II se infectan porque expresan la proteína ACE2 (Figura 3), pero además de los neumocitos, la enzima ACE2

se expresa en una gran variedad de células; por ejemplo, las de la mucosa nasal y oral, nasofaríngeas, células de epitelio alveolar, del intestino delgado, colon, músculo liso, endotelio venoso y arterial, entre otras (Gheblawi *et al.*, 2020; Hamming *et al.*, 2004; Kotfis & Skonieczna-Zydecka, 2020; Zhou *et al.*, 2020).

Muchos pacientes afectados de forma severa por COVID-19 presentan daño hepático o diversos síntomas gastrointestinales. Así que la evaluación de la expresión del receptor ACE2 en distintos tipos celulares ha permitido determinar los órganos dañados por la infección viral y aquellos que muestran afectaciones secundarias al tratamiento o asociado a la falla previa de otro órgano. Por ejemplo, algunos estudios indican que ACE2 está presente en **colangiocitos***, pero no en otras células hepáticas o que su expresión es baja en esas células. Estos resultados indicarían que el SARS-CoV-2 no puede ingresar a las células hepáticas, ya que éstas no poseen el receptor ACE2; por lo tanto, los daños observados en las personas afectadas por COVID-19 se pueden deber a la toxicidad del tratamiento o a un efecto secundario por el deterioro de otros tipos celulares. Sin embargo, los síntomas como vómito, diarrea, náusea, dolor abdominal, entre otros descritos en un enfermo de COVID-19, podrían indicar la infección de células del sistema gastrointestinal que expresan ACE2 (Kotfis & Skonieczna-Zydecka, 2020; Zhou *et al.*, 2020).

El efecto en los órganos infectados por SARS-CoV-2 podría presentarse por diversos mecanismos, uno de ellos estaría directamente relacionado con el receptor. Una vez que el virus interactúa con el receptor ACE2, a través de su proteína S, la célula endocita al virus unido al receptor, por tanto, la cantidad de moléculas receptoras (ACE2) disminuyen en la superficie de la célula, de forma que estas moléculas ya no estarán disponibles para llevar a cabo su función (Figura 3) (Gheblawi *et al.*, 2020). La función fisiológica normal de la molécula ACE2 ha sido ampliamente analizada desde su descubrimiento, hace apenas 20 años, y está relacionada principalmente con la regulación del sistema renina-angiotensina-

aldosterona (RAAS). En términos generales, la renina estimula la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I, después la enzima convertidora de angiotensina (ACE) transforma la angiotensina I en angiotensina II y finalmente esta angiotensina II induce indirectamente la vasoconstricción, la reabsorción de sodio, potasio y agua, y por ende, un incremento en la presión sanguínea (Figura 4). La alteración de este sistema, por ejemplo, en pacientes hipertensos contribuye de forma importante a provocar fallo cardiaco. La ACE2 regula la activación del sistema RAAS, porque convierte angiotensina I en angiotensina 1-9, y convierte angiotensina II en angiotensina 1-7. Al no haber angiotensina II, baja la presión sanguínea (Figura 5); pero, además, la molécula angiotensina 1-7 se une con otras proteínas, induciendo protección contra fallo cardiaco (Gheblawi *et al.*, 2020; Rico-Mesa, White & Anderson, 2020).

Personas con afecciones cardiacas, hipertensión y en algunos casos diabetes mellitus, generalmente son tratadas con fármacos inhibidores de la ACE (ACEI) o con bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB), con lo cual se ha observado que se incrementan los niveles de ACE2 y se protege contra fallo cardiaco o elevación de la presión. Sin embargo, este aumento en los niveles de ACE2 aumentaría el ingreso de más partículas de SARS-CoV-2 a las células. Los resultados de los pacientes con COVID-19 son controversiales, ya que no todos los que presentaron complicaciones por la infección o fallecieron fueron tratados con ACEI o ARB. Algunos investigadores han encontrado que el incremento en ACE2 podría inhibir la inflamación exacerbada, por lo que tendrían un efecto benéfico, e incluso se ha afirmado que el uso de ACEI y ARB no tiene influencia sobre la morbilidad o mortalidad por COVID-19. Por lo anterior, podemos concluir que la infección por SARS-CoV-2 induce un desequilibrio entre el sistema RAAS y ACE2/angiotensina1-7 y que este desequilibrio podría tener efectos distintos en cada individuo. Por ello, actualmente se recomienda que las personas infectadas con COVID-19 que ya son tratadas con ACEI o ARB continúen con estos tratamientos, además del que se les ha indicado para el COVID-19 (Gheblawi *et al.*, 2020; Patel & Verma, 2020; Rico-Mesa, White & Anderson, 2020).

Independientemente del nivel de expresión, como ya se mencionó, la proteína ACE2 se manifiesta en diferentes tipos de células, así que la infección por SARS-CoV-2 provoca la enfermedad denominada COVID-19 tanto en personas con padecimientos crónicos previos, como en aquellas sanas. El virus ingresa a las células, a las que infecta gracias a su proteína S. La posibilidad de contagio entre humanos y la mayor agresividad del SARS-CoV-2 respecto al SARS-CoV se debe precisamente a esta proteína (Perlman & Netland, 2009).

El objetivo del virus al introducirse en una célula no es destruirla, sino emplear su maquinaria para replicarse. Por ello, aunque son varias las células que puede infectar, sólo en algunas se puede multiplicar, como en los neumocitos tipo II. La proteína S del virus unida a ACE2 permite que se forme un **endosoma*** y de esta forma el virus puede ingresar a la célula. En el citoplasma se generan las proteínas M, N, S, E y la nsp12. Esta última es una **ARN polimerasa dependiente del ARN*** y sirve para copiar el genoma viral. Las proteínas estructurales del virus se incorporan al retículo endoplásmico o al aparato de Golgi y se fusionan con el complejo que forma la proteína N y el genoma viral mediante un mecanismo que no está completamente caracterizado. Puesto que la salida del virus involucra el tráfico transmembranal, las partículas virales salen llevando consigo parte de la membrana celular, lo que les permite esconderse parcialmente del sistema inmune. Los nuevos viriones, además, serán capaces de infectar otras células que expresen ACE2 (Figura 3) (Li, Geng, Peng, Meng & Lu, 2020; Perlman & Netland, 2009).

El hecho de observar que en pacientes que han adquirido el SARS-CoV los síntomas pueden empeorar aun cuando se ha eliminado la infección, sugiere que parte de la enfermedad se debe a la respuesta del sistema inmune contra las células infectadas (Perlman & Netland, 2009). La alteración inicial de las células pulmonares puede ocasionar el reclutamiento de macrófagos y monocitos que, a través de diversas citocinas, iniciarán la respuesta inmune. Las proteínas virales del SARS-CoV-2 podrán ser presentadas al sistema inmune, estimular

la producción de anticuerpos y la activación de linfocitos T CD4+ y CD8+. Estas acciones tienen como objetivo eliminar a los patógenos y a las células infectadas (Li *et al.*, 2020; Perlman & Netland, 2009; Tay *et al.*, 2020). Tras la eliminación de la infección, se deberán reparar los tejidos afectados; sin embargo, dependiendo de la extensión del daño podrían observarse alteraciones en la función e incluso conducir a la muerte (Li *et al.*, 2020; Perlman & Netland, 2009; Tay *et al.*, 2020).

Muchos fallecimientos por COVID-19 obedecen al denominado síndrome de distrés agudo respiratorio (SDRA), que se presenta debido a la liberación de grandes cantidades de **citocinas proinflamatorias*** y **quimiocinas*** por parte de células del sistema inmune (tormenta de citocinas). Esto motivará el reclutamiento y ataque de múltiples células del sistema inmune, entre ellas los **macrófagos** y **neutrófilos***, contra los neumocitos afectados (Figura 6). La alteración del tejido conducirá al colapso alveolar y posteriormente -junto con otras alteraciones orgánicas- a la muerte del individuo (Li *et al.*, 2020; Perlman & Netland, 2009; Tay *et al.*, 2020).

El principal órgano afectado por el SARS-CoV-2 son los pulmones y la ocurrencia de este daño puede explicarse más a detalle en diferentes pasos. Cuando los neumocitos tipo II son infectados por el SARS-CoV-2, se inicia la replicación viral y luego la liberación de partículas virales. Esto puede provocar la muerte celular del neumocito afectado y, por lo tanto, permitirá la emisión de señales llamadas patrones moleculares asociados a daño (DAMP). Los DAMP son reconocidos por diversas células presentes en el microambiente, entre ellas, los macrófagos. Como resultado, estas células secretarán quimiocinas y citocinas proinflamatorias, como IL-6, IP-10, MIP1, MCP1, entre otras, para atraer macrófagos, monocitos y células T, continuando con el proceso inflamatorio. Cuando la respuesta inmune es adecuada, las células T CD8+, específicas para este virus, eliminarán a las células infectadas antes de que se liberen nuevas partículas virales. Además, se producirán anticuerpos específicos

contra proteínas virales, lo que permitirá neutralizar al virus, bloquear la infección viral y desaparecer mediante fagocitosis a las células dañadas (Li *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020).

Si la respuesta inmune no es capaz de sobrepasar la infección y reparar los tejidos afectados, la enfermedad puede progresar a síndrome de distrés agudo respiratorio (SDRA), en el que clásicamente se observa dificultad para respirar y bajo nivel de oxigenación sanguínea. Se desconoce qué es lo que determina la resolución o no de la enfermedad; sin embargo, el estado inicial de salud del paciente es un factor determinante, así como los mecanismos mediante los cuales el virus bloquea la respuesta a interferón, que es una molécula importante para la adecuada respuesta inmune antiviral (Shi *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020).

Cuando se analizan los pulmones de enfermos por COVID-19 mediante tomografía computarizada, se observan imágenes llamadas de “vidrio esmerilado”, que indican la presencia de fluido (Shi *et al.*, 2020). Esto puede deberse a que las células del sistema inmune secretan excesivamente **proteasas*** y **especies reactivas de oxígeno*** que suman su efecto al daño inducido directamente por el virus (Li *et al.*, 2020; Rastan, 2020; Shi *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020). Tanto la disminución del receptor ACE2, como el reclutamiento de células inmunes a través de citocinas, inducen vasodilatación, lo que facilita la llegada de células inmunes a los alveolos, que destruirán a los neumocitos infectados tipo I y II. Como consecuencia, el intercambio gaseoso se reduce y, por tanto, también la oxigenación sanguínea. Por otra parte, los neumocitos tipo II producen el surfactante pulmonar y al disminuir éste, también baja la capacidad de expansión de los alveolos. La cantidad de surfactante no sólo disminuye, también se encuentra diluido debido al ingreso de fluidos al alveolo (Figura 6) (Li *et al.*, 2020; Rastan, 2020; Shi *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020). En este punto, los pulmones son más vulnerables a infecciones secundarias y se pueden presentar síntomas como falta de aire, tos seca y fiebre. La inflamación sostenida y la tormenta

de citocinas permite el reclutamiento de más células del sistema inmune, aunque la incorporación de neutrófilos es controversial, que resultarán en daño alveolar difuso, descamación de las células alveolares, formación de membrana hialina y edema pulmonar (Li *et al.*, 2020; Rastan, 2020; Shi *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020). El colapso de los alveolos en conjunto con las alteraciones en otros órganos y tejidos es lo que podría conducir al fallecimiento.

Conclusiones

Todas las células que expresen ACE2 serían susceptibles a infección por SARS-CoV-2, pero las alteraciones se registran principalmente en las células del sistema respiratorio, ya que cuentan con todo lo necesario para la producción de muchas partículas virales. Al salir de la célula, los múltiples viriones pueden causar la destrucción de las células infectadas, pero el principal mecanismo para el desarrollo de una enfermedad grave sería la respuesta inmune del individuo afectado. El sistema inmune elimina a las células infectadas generando inflamación, que si es sostenida induce una destrucción importante de las células pulmonares. Esto provoca el colapso alveolar y causa los síntomas típicos de la neumonía, los cuales pueden agravarse por las alteraciones que el virus induzca en otros órganos o sistemas (Figura 7). Los daños en otros órganos por el uso de medicamentos para tratar enfermedades previas podrían también contribuir a que se agrave el padecimiento.

Glosario

ARN polimerasa dependiente de ARN: Proteína que permite la copia de una hebra de ARN empleando como molde otra hebra de ARN ya existente. **Células ciliadas:** Tipo de células que poseen microvellosidades y se encuentran de forma normal en las vías respiratorias.

Citocinas proinflamatorias: Moléculas que comunican células del sistema inmune y otros tejidos del cuerpo humano en la inflamación.

Colangiocito: Célula funcional de los conductos biliares que es por donde se transporta la bilis.

Daño alveolar difuso: Es un fenómeno inflamatorio a nivel alveolar que se produce por cambios bioquímicos.

Deposición de fibrina: Acumulación de esta proteína debido a que las células producen más de la que se emplea y degrada.

Descamación: Desprendimiento de células superficiales del epitelio.

Endosoma: Vesículas membranosas delimitadas por una sola membrana, mediante las cuales se transportan moléculas al interior de la célula; también se pueden formar en el citoplasma o en orgánulos membranosos.

Especies reactivas de oxígeno: También se llaman radicales libres y son moléculas que pueden interactuar fácilmente con el ADN y causarle daño o inducir muerte celular.

Estudios radiográficos: Se realizan con rayos X para obtener imágenes del cuerpo.

Fómite: Objeto o material contaminado con el virus.

Macrófagos: Células grandes del sistema inmune que eliminan sustancias nocivas en el cuerpo.

Membrana hialina: Barrera rígida no distensible que impide el intercambio de gases y, por lo tanto, la oxigenación a través de los alveolos.

Necrosis epitelial: Muerte de las células de un tejido.

Neutrófilo: Tipo de célula del sistema inmune que ingiere y mata a las bacterias con sus proteínas enzimáticas.

Parénquima pulmonar: Porción del pulmón que permite el intercambio gaseoso, incluye a los alveolos.

Post mortem: Después de la muerte/muestras de autopsia.

Proteasa: Proteína que degrada a otra(s) proteína(s).

qRT-PCR: (Reverso transcripción y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa) prueba molecular diagnóstica que permite detectar al SARS-CoV-2 al transformar el ARN viral en ADN y hacer múltiples copias.

Quimiocinas: Proteínas pequeñas que dirigen la migración de las células del sistema inmune por el flujo sanguíneo.

Replicación viral: Proceso molecular mediante el cual se reproducen los virus.

Tomografía computarizada: (TAC) estudio de imagen con rayos X no invasivo, que permite ver un órgano más a detalle haciendo "rebanadas" de su imagen.

Referencias

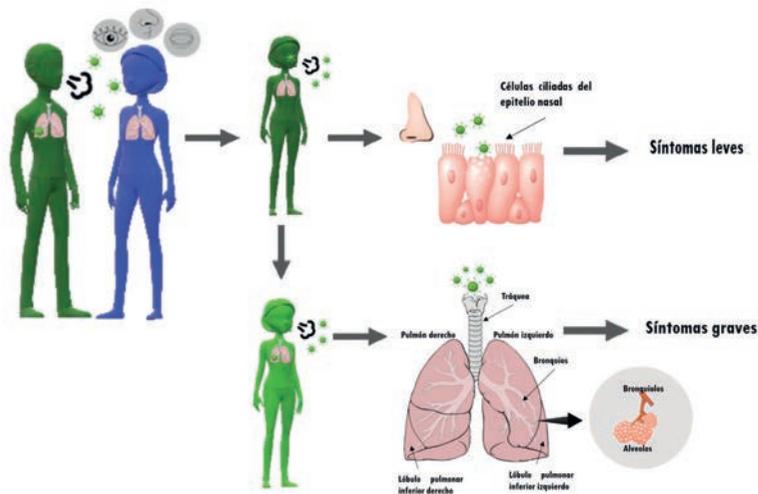
- Chu, H., Chan, J. F., Wang, Y., Yuen, T. T., Chai, Y., Hou, Y. et al. (2020).** Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. doi: 10.1093/cid/ciaa410
- Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J. C., Turner, A. J, Raizada, M. K., Grant, M. B. & Oudit, G. Y. (2020).** Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circulation Research*, 126(10). doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., & van Goor, H. (2004).** Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*, 203(2), 631-637. doi: 10.1002/path.1570
- Helmy, Y. A., Fawzy, M., Elasad, A., Sobieh, A., Kenney, S. P., & Shehata, A. A. (2020).** The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal Clinical Medicine*, 9(4). doi: 10.3390/jcm9041225
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N-H., Nitsche, A, Müller, M. A., Drosten, Ch., & Pohlmann, S. (2020).** SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280 e278. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Knudsen, L., & Ochs, M. (2018).** The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem Cell Biol*, 150(6), 661-676. doi: 10.1007/s00418-018-1747-9

- Kotfis, K., & Skonieczna-Zydecka, K. (2020).** COVID-19: gastrointestinal symptoms and potential sources of 2019-nCoV transmission. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. doi: 10.5114/ait.2020.93867
- Lai, C. C., Liu, Y. H., Wang, C. Y., Wang, Y. H., Hsueh, S. C., Yen, M. Y., & Hsueh, P. R. (2020).** Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(3), 404-412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020).** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), 102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
- Mason, R. J. (2020).** Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal*, 55(4). doi: 10.1183/13993003.00607-2020
- Patel, A. B., & Verma, A. (2020).** COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA Network*, 323(18), 1769-1770. doi: 10.1001/jama.2020.4812
- Perlman, S., & Netland, J. (2009).** Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 7(6), 439-450. doi: 10.1038/nrmicro2147
- Rastan, A. (2020).** *The Science Behind COVID-19* (Infografía en línea). Recuperado de <https://www.azuravesta.com/covid-19-pandemic>
- Rico-Mesa, J. S., White, A., & Anderson, A. S. (2020).** Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Current Cardiology Reports*, 22(5). doi: 10.1007/s11886-020-01291-4
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., & Melino, G. (2020).** COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation*, 27(5), 1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Renia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020).** The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20, 363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., & Peng, Z. (2020).** Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

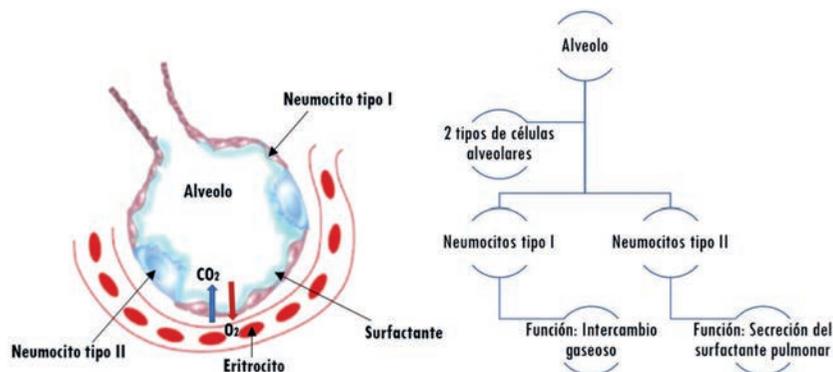
Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

Figura 1.



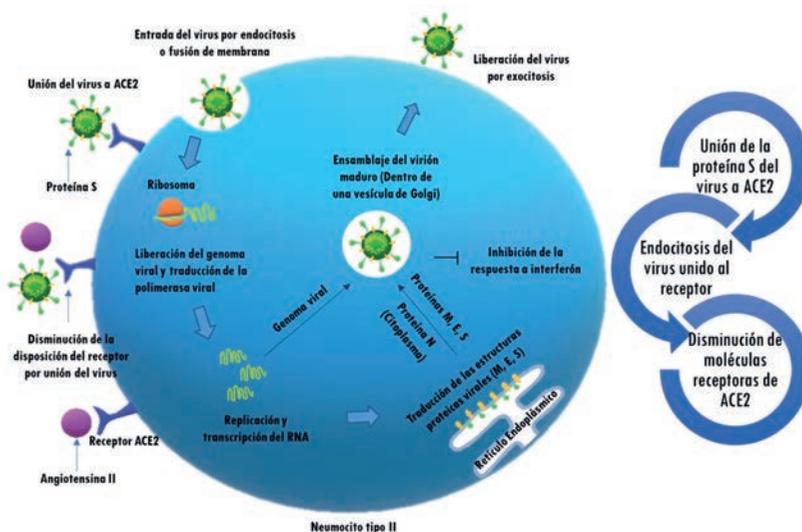
El SARS-CoV-2 ingresa al organismo a través de ojos, nariz o boca, luego de tener contacto con fluidos de un individuo infectado. Viaja a través de las vías aéreas superiores, en donde puede establecerse en las células ciliadas del epitelio nasal y llevar a cabo su replicación, produciendo síntomas leves. Si el sistema inmune es incapaz de resolver la infección, el virus transitará hasta las vías aéreas inferiores, en donde promoverá daño en los lóbulos pulmonares inferiores y generará la manifestación de síntomas graves. Fuente: Elaboración propia.

Figura 2.



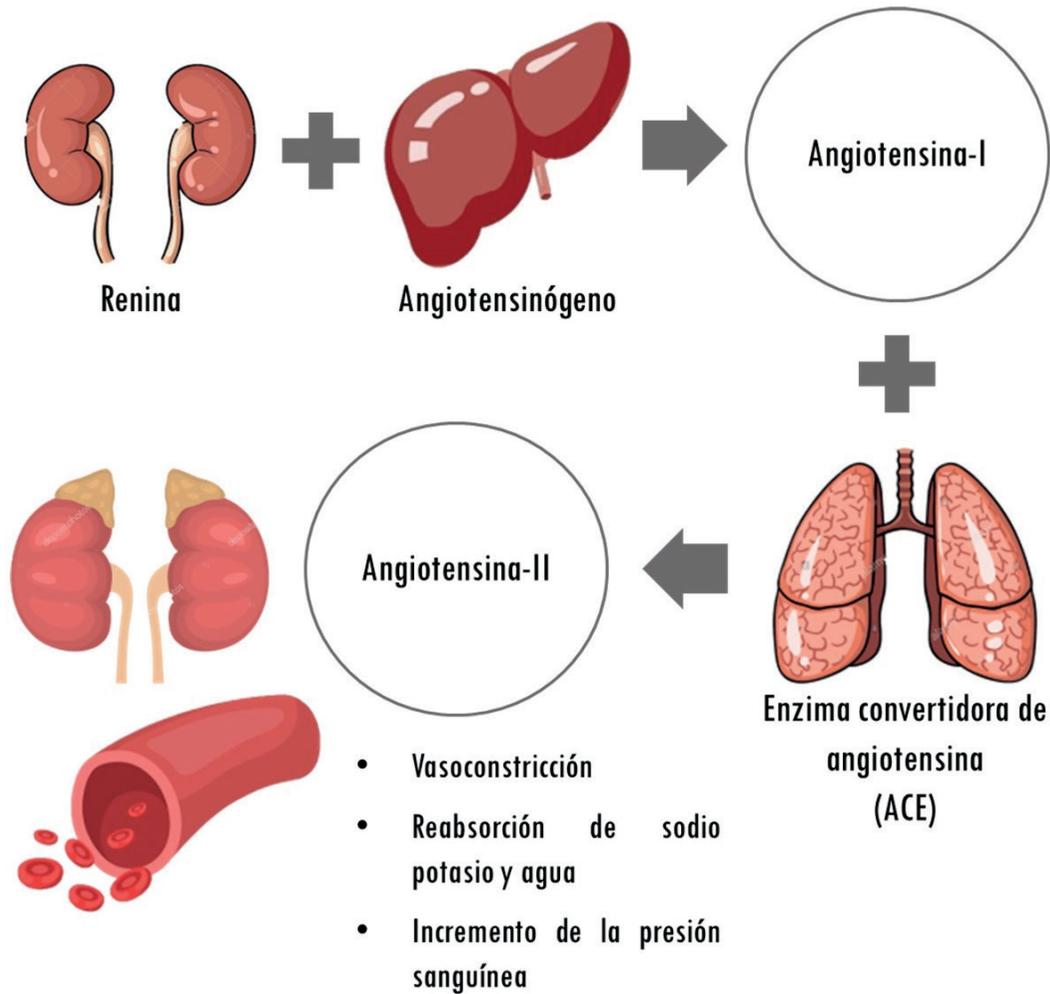
Los alveolos son estructuras del parénquima pulmonar en donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso; esta función la desempeñan los neumocitos tipo I, mientras que los neumocitos tipo II se encargan de la secreción de surfactante, una sustancia cuya tarea es la de permitir que los alveolos se expandan y no colapsen. Fuente: Elaboración propia.

Figura 3.



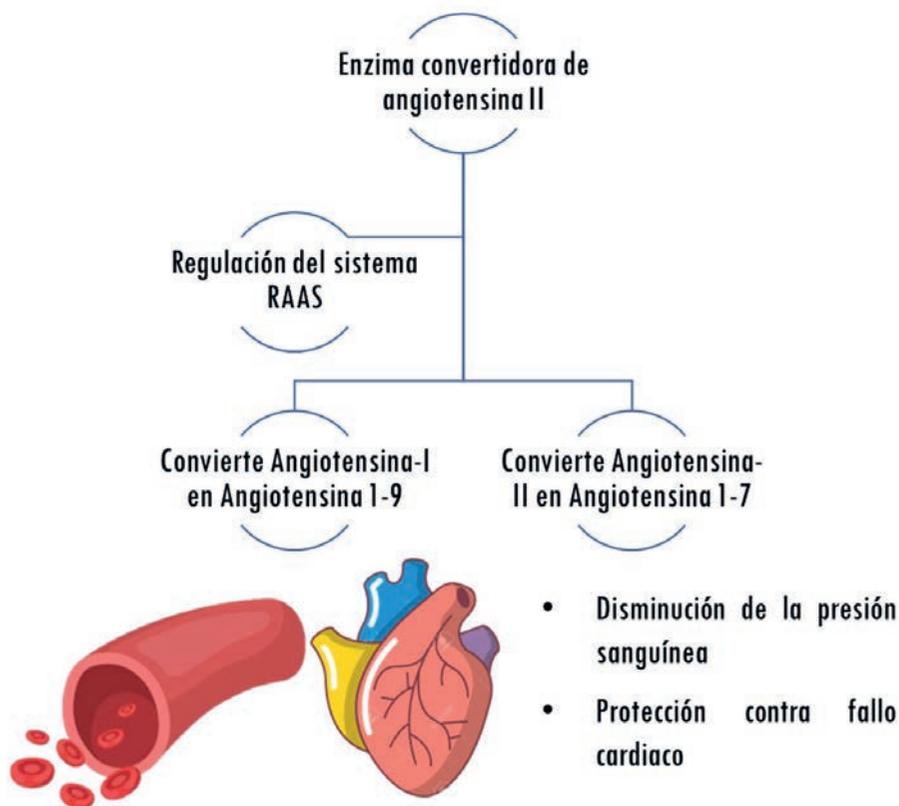
El virus, a través de su proteína S, interacciona con el receptor ACE2, lo que disminuye la cantidad de moléculas ACE2 disponibles para la unión con su ligando habitual en la superficie de la célula, interviniendo así con su función. Una vez que ingresa, el virus emplea la maquinaria de la célula para ensamblar las proteínas con su genoma y al salir se lleva parte de la membrana celular para infectar a otras células alveolares. Además, el virus emplea mecanismos de evasión inmune, como la inhibición de la respuesta a interferón, con lo cual es capaz de evadir parte de la respuesta inmune. Fuente: Elaboración propia.

Figura 4.



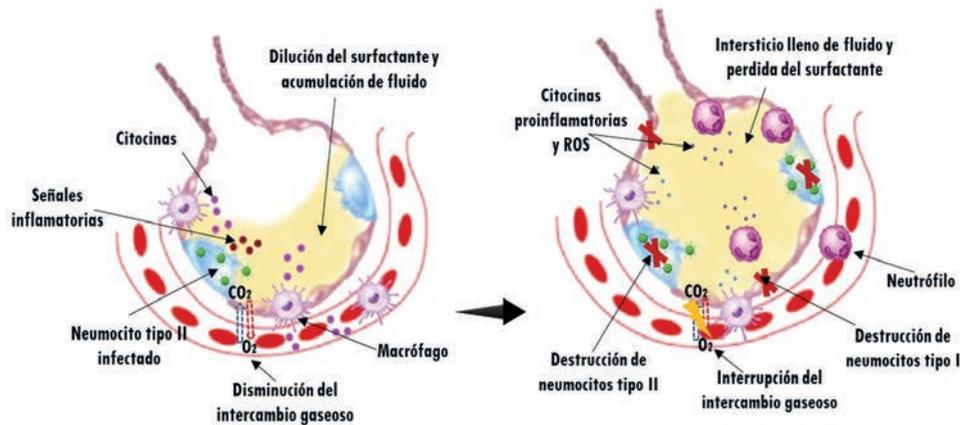
La renina, producida por células yuxtaglomerulares del riñón, estimula la conversión del angiotensinógeno (producido en el hígado) en angiotensina I. Posteriormente la enzima convertidora de angiotensina (ACE) –generada por diversos órganos, entre ellos el pulmón– transforma la angiotensina I en angiotensina II, la cual induce la liberación de aldosterona por las glándulas suprarrenales para la reabsorción de sodio, potasio y agua, además también provoca vasoconstricción y, con ello, el incremento de la presión sanguínea. Fuente: Elaboración propia con imágenes de <https://www.alamy.es/>, <https://es.pngtree.com/> y https://es.123rf.com/photo_63195124

Figura 5.



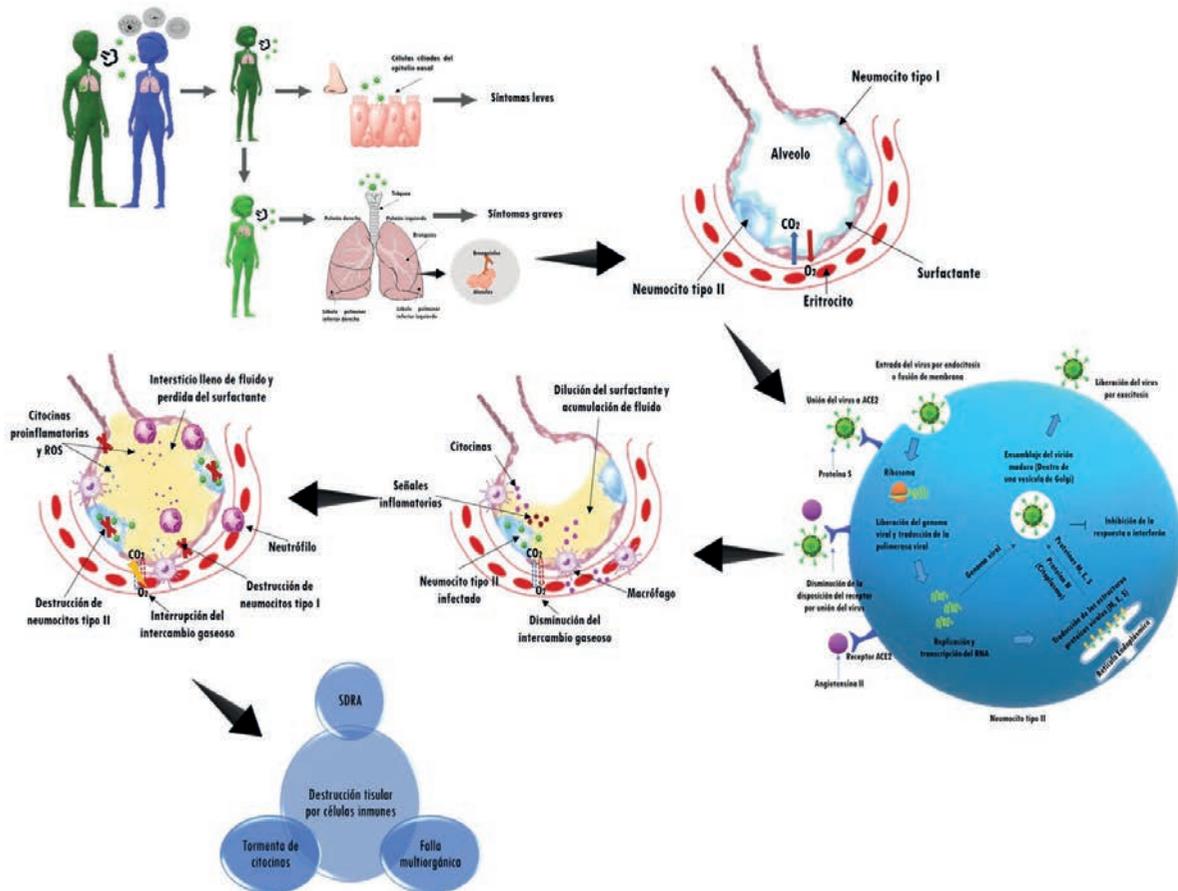
La enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) se encarga de la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), convirtiendo la angiotensina I en angiotensina 1-9 y la angiotensina II en angiotensina 1-7. Al disminuir la concentración de angiotensina II libre se regula la presión sanguínea y, además, la angiotensina 1-7 es capaz de inducir protección contra fallo cardíaco. Fuente: Elaboración propia con imágenes de https://es.123rf.com/photo_63195124 y https://es.123rf.com/photo_84990770

Figura 6.



La destrucción celular por la salida de los virus y las señales emitidas por diferentes células en el alveolo atrae a células del sistema inmune que destruirán los neumocitos infectados. Sin embargo, la destrucción de neumocitos afectará el intercambio gaseoso, disminuirá la concentración de surfactante pulmonar y permitirá el ingreso de fluidos al alveolo. La persistencia de infección y la destrucción celular inducirán la producción de más citocinas y especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que conducirá al colapso de la estructura alveolar. Fuente: Elaboración propia.

Figura 7.



El virus ingresa a través de ojos, nariz o boca por el contacto con un individuo infectado, llega a las vías aéreas superiores, en donde puede establecer la infección generando síntomas leves. Si la infección no es resuelta, pasará a infectar las vías aéreas inferiores, manifestándose los síntomas graves, tales como dificultad para respirar y neumonía. La enfermedad ocurre una vez que el virus llega al lóbulo pulmonar inferior, infecta a los neumocitos tipo II a través de la unión de su proteína S viral con el receptor ACE2 de la célula. El daño ocasionado promoverá la liberación de señales proinflamatorias y citocinas, lo que atraerá células del sistema inmune -como macrófagos y neutrófilos- que comenzarán a liberar especies reactivas de oxígeno, causando la destrucción de neumocitos tipo I y tipo II, afectándose con ello el intercambio gaseoso y promoviendo el colapso alveolar por la dilución y pérdida de surfactante. La tormenta de citocinas provocada atraerá a más células del sistema inmune que destruirán todas las células infectadas o las dañadas por la respuesta inmune inicial. Esto podría finalmente conducir al síndrome de distrés agudo respiratorio (SDRA) y/o a la falla multiorgánica. Fuente: Elaboración propia.