

Manifestaciones clínicas y patofisiología del COVID-19: una revisión por sistemas

Elena **Soto Vega**
Yunam **Cuan Baltazar**
Carlos **Arroyo**
Pablo **Ávila Sánchez**
Carolina **Robledo Vega**
José Alejandro **Torres Ríos**
Ramiro **Millán Martínez**
Oscar **Reyes Cisneros**
María José **Muñoz Pérez**

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por un nuevo coronavirus identificado en Wuhan, Hubei, China, en diciembre de 2019. El SARS-CoV-2 es un virus envuelto, no segmentado, con ARN monocatenario positivo, cubierto por una corona de espículas en su superficie, su diámetro es de 65-125 nm. Se ha propuesto que los murciélagos son el reservorio del virus ya que el genoma del SARS-CoV-2 comparte el 96.2 % de la secuencia con el CoV-RaTG13 identificado en estos animales. La principal característica del SARS-CoV-2 es la glicoproteína S necesaria para entrar en las células del huésped a través de su unión con el receptor de superficie de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (Angeletti y cols., 2020). Otras proteínas usadas por el virus para infectar células son el receptor de serina proteasa transmembranal (TMPRSS2), el receptor del ácido

Proteína viral	Función viral
nsp 1	Inhibición de INF a través del bloqueo de la maquinaria translacional del huésped.
nsp 14	Inicia la formación de la capucha para mimetizar el ARN del huésped.
nsp 16	Modifica la capucha viral para evitar el reconocimiento de PRRs.
nsp 3	Inhibición de INF y escisión de poliproteína viral.
PLpro y macrodominios	Antagoniza respuesta de INF.
DUB (enzima desubiquitinizante)	Antagoniza respuesta de INF.
ORF3b	Antagoniza la señalización de INF y causa inhibición de la cascada de activación de las células efectoras por erradicación e inhibición de la replicación viral.
ORF6	Inhibe la vía de señalización de JAK-STAT bloqueando el factor de transcripción STAT1.

Tabla 1. Proteínas de coronavirus involucradas en el escape de la respuesta inmunológica del virus.

siálico, el receptor de cathepsina B y L, la proteasa de unión a la membrana TACE, entre otros (Sardu C y cols., 2020; Danser y cols., 2020).

La infección se transmite a través de la inhalación de gotículas generadas por tos, estornudos o mientras se habla o tocan superficies contaminadas y posteriormente se tocan ojos, nariz y boca (Shinghal, 2020). Los síntomas de COVID-19 aparecen después de un periodo de incubación de aproximadamente 5.2 días (Li y cols., 2020). Las principales manifestaciones clínicas son fiebre, fatiga, tos seca, dolor de cabeza, hemoptisis, diarrea, disnea, y en casos severos neumonía, síndrome respiratorio agudo, falla renal entre otras características que describiremos en este trabajo. En el 2.2 % de los casos la infección por SARS-CoV-2 es letal (Huang y cols., 2020).

INMUNIDAD DURANTE COVID-19

La respuesta inmune al SARS-CoV-2 es mediada por citocinas proinflamatorias como las interleucinas -1, -2, -6, -7, -8, -9, -10, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), la proteína 10 inducida por interferón (IP-10), la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), la proteína inflamatoria de macrófagos-1 (MCP-1) y el factor de necrosis tumoral-alpha (TNF-a). La liberación de estas citocinas es lo que se ha denominado tormenta de citocinas o síndrome de

liberación de citocinas, que induce un síndrome de estrés respiratorio agudo conocido comúnmente por sus siglas en inglés como ARDS, falla general orgánica y la muerte (Rothan y cols., 2020).

Los pacientes con COVID-19 presentan otros marcadores inflamatorios en el suero como proteína C reactiva, ferritina y dímero-D. Durante la infección los pacientes desarrollan una respuesta inmune no controlada asociada con la hiperactivación de macrófagos y monocitos; después de esta respuesta inicial los pacientes muestran un incremento en el número total de neutrófilos y citocinas proinflamatorias, y una disminución en la cuenta total de linfocitos (Qin y col, 2020). En pacientes con enfermedad severa se reportan niveles elevados de Interleucina-6, por lo que se ha propuesto como un biomarcador predictivo de la severidad de la enfermedad.

La afectación pulmonar caracterizada por daño alveolar difuso, apoptosis epitelial y endotelial, coagulación descontrolada, fibrosis y fibrinólisis pulmonar se asocia con la liberación descontrolada de citocinas proinflamatorias (Channappanavar y cols., 2017). El SARS-CoV-2 evade los receptores de la inmunidad innata de reconocimiento de patrones (RRPs) y además antagoniza la respuesta del interferón tipo I, induciendo una vesícula de membrana doble carente de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y, además, tiene una capucha que cubre al ARNm; estos son los mecanismos de escape desarrollados por el virus para evadir el

reconocimiento por el sistema inmune (Liu y cols., 2016). El SARS-CoV-2 tiene ocho proteínas capaces de evadir la respuesta inmune, bloqueando la respuesta del interferón (Indwiani, 2020) (Tabla 1).

Las células dendríticas y los macrófagos responden al virus liberando Interferón-1 y otras citocinas inflamatorias, esto atrae a monocitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y células asesinas naturales amplificando la respuesta inmune innata, produciendo así un círculo vicioso dirigido por las citocinas liberadas por la respuesta inmune. Las autopsias realizadas a pacientes con COVID-19 muestran que los neutrófilos liberan trampas extracelulares (NETs) contribuyendo a la falla de órganos y la muerte (Fox y cols., 2020). Las NETs están compuestas de redes extracelulares de cromatina, proteínas microbicidas y enzimas oxidativas; estas NETs producen como daño colateral la estimulación de la respuesta inflamatoria que destruye el tejido alrededor de la NET, facilitando la microtrombosis y el daño al órgano (Barnes y cols., 2020). Los niveles de las NETs en sangre correlacionan con la severidad de la enfermedad y la mortalidad. En líquido broncoalveolar se detectaron niveles elevados de histonas extracelulares en pacientes con ARDS. Zuo y colaboradores reportaron niveles elevados de ADN libre, ADN-mieloperoxidasa e histonas citrulinadas H3 en el suero de pacientes con COVID-19 (Zuo y cols., 2020).

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS EN COVID-19

La manifestación respiratoria es la principal característica de la enfermedad. Las manifestaciones respiratorias prevalentes son tos seca y disnea (Rodríguez-Morales y cols., 2020). Durante la infección severa hay dolor torácico y disnea, considerándose ambos como factores de riesgo para neumonía crítica. El dolor torácico puede deberse al proceso inflamatorio de la pleura debido al compromiso periférico del parénquima pulmonar, aun en ausencia de derrame pleural (Wang y cols., 2020). Los síntomas respiratorios menos comunes son congestión conjuntival, rinorrea, congestión nasal, dolor de garganta, producción de esputo,

hemoptisis y dolor torácico (Ding y cols., 2020). La disnea es el síntoma cardinal de severidad y es un dato de alarma en el momento de la evaluación clínica. Este síntoma se refiere a la conciencia subjetiva del individuo de dificultad para respirar. Sin embargo, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es la principal complicación y causa de mortalidad entre los pacientes (Wang y cols., 2020). El embolismo pulmonar es común en la neumonía grave asociada con el síndrome de liberación de citocinas; se asocia con hipoxemia refractaria, taquicardia e hipotensión, ya que puede conducir a disfunción ventricular derecha y fenómenos tromboembólicos (Ioan y cols., 2020). Algunos informes han mostrado trombosis vascular pulmonar por microangiopatía trombótica, incluso en pacientes que fueron tratados con tromboprolifaxis (Valente-Acosta y cols., 2020).

En enfermedad grave, los alvéolos pulmonares están completamente llenos de contenido inflamatorio y exudativo, produciéndose una bronquitis necrotizante y daño alveolar difuso. Los hallazgos histopatológicos en la fase temprana de enfermedad muestran daño alveolar difuso con edema alveolar, exudados proteínicos, congestión capilar, infiltración mononuclear irregular, grupos focales de fibrina mezclados con células gigantes multinucleadas, e hiperplasia epitelial alveolar reactiva. En la autopsia se observa una apariencia bronceada de los pulmones, lesiones en parches de color blanco grisáceo y una gran cantidad de desbordamiento de líquido viscoso blanco grisáceo (Tian y cols., 2020).

El SARS-CoV-2 infecta los neumocitos tipo II a través del receptor ACE2 que es muy abundante en el pulmón. Los pacientes con obesidad parecen tener mayores concentraciones de ACE2 en el epitelio alveolar y quizás por eso presentan mayor severidad de la enfermedad (Zhou y col, 2020).

CARDS

CARDS es un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda asociado a COVID (CARDS). La característica



principal de este síndrome atípico es la disociación entre la mecánica pulmonar relativamente conservada y la gravedad de la hipoxemia (Gattinoni y cols., 2020).

El centro respiratorio del sistema nervioso central tiene una respuesta normal a la hipoxemia y aumenta la tasa de ventilación, principalmente al incrementar el volumen corriente y esto se asocia con una presión inspiratoria intratorácica negativa que permite mayor expansión pulmonar. En las primeras fases de la enfermedad factores indeterminados (hipoxemia, infección y quizás la presencia del virus en el sistema nervioso central) sobreestimulan el centro respiratorio, lo cual conduce a un volumen corriente más amplio y a un aumento de la permeabilidad pulmonar debido a la inflamación, produciendo una lesión pulmonar. La distensibilidad casi normal que estos pacientes presentan al inicio explica por qué presentan una oxigenación muy pobre, pero sin disnea, fenómeno comúnmente conocido como “hipoxemia feliz”. El CARDS puede originarse por el lado ventilatorio o vascular del alvéolo; la matriz extracelular desarrolla células epiteliales y endoteliales que contribuyen a la liberación de citocinas para un mayor reclutamiento de células inflamatorias y mayor permeabilidad vascular que culmina en edema. No evitar la sobrecarga de líquidos o reducir las demandas

de gasto cardíaco, son decisiones médicas que pueden eventualmente producir daño iatrogénico e insuficiencia multiorgánica incluso en pacientes jóvenes o sin comorbilidades (Marini y cols., 2020).

MANIFESTACIONES ENDÓCRINAS

La similitud de SARS-CoV-2 a otros coronavirus y la expresión del receptor de ACE2 en las glándulas endócrinas sugiere que SARS-CoV-2 pudiera influenciar en ciertas glándulas. Los pacientes diabéticos con SARS-CoV-2 tienen un mayor riesgo de mortalidad, de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y de desarrollar complicaciones como síndrome de estrés respiratorio agudo, lesión renal aguda, lesión cardíaca, choque e infecciones secundarias. Los pacientes diabéticos normalmente tienen una respuesta inmune dañada (disminución en los niveles de TNF-alfa, Interleucina-1, Interleucina-6, quimiotaxis, fagocitosis, actividad de células asesinas naturales y defectos en el complemento); estos cambios permiten una mayor y más amplia replicación del virus, que puede explicar por qué los pacientes diabéticos tienen peores pronósticos y mayor riesgo de infección secundaria (Puid-Domingo y cols., 2020). Además de que estos pacientes reciben tratamientos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores del receptor 1 de angiotensina 2 (ARA2) y tiazolidinedionas, fármacos



que incrementan la expresión celular del receptor ACE2, por lo que algunos autores proponen que esto puede estar relacionado con el mal pronóstico. Sin embargo, nada de ello justifica que se cambie el tratamiento farmacológico durante la pandemia de COVID-19 (Bassendine y cols., 2020).

Algunos estudios han propuesto que la infección de SARS-CoV-2 puede inducir diabetes tipo 1 (T1D). Además, se ha reportado una asociación entre cetoadicidosis o cetosis espontánea relacionada con la infección por SARS-CoV-2 (Yang y cols., 2020).

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Las neuronas y algunas células gliales expresan receptores ACE2 en su superficie; sin embargo, no se sabe cómo el SARS-CoV-2 produce síntomas en el sistema nervioso central (SNC). Existen tres teorías que intentan explicar este fenómeno. La primera propone una diseminación hematógena a través de la circulación cerebral secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica inducida por el virus que produce ruptura de la barrera hemoencefálica, permitiendo el paso de mediadores de la inflamación que inducen procesos neuroinflamatorios. La segunda teoría propone que SARS-CoV-2 ataca al SNC entrando al bulbo olfatorio a través de la lámina cribosa del hueso etmoides. La tercera propone que el virus ataca, en primera instancia, un nervio periférico y posteriormente viaja

por transporte axonal retrógrado hasta infectar al SNC; una vez que el virus ha entrado al encéfalo es capaz de viajar a través de las neuronas del rafe dorsal o por vía hematógena hasta el tallo cerebral (De Felice y cols., 2020).

Es importante mencionar que los receptores ACE2 se expresan mayormente en el tallo cerebral, aunque otros coronavirus afectan el control respiratorio al infectar el centro cardiorrespiratorio en el bulbo raquídeo. Tanto SARS-CoV como MERS pueden inducir apoptosis de las neuronas del centro cardiorrespiratorio, por lo que es probable que SARS-CoV-2 también pueda inducir apoptosis en este grupo de neuronas, relacionándose con la falla respiratoria y la muerte de algunos pacientes. Los oligodendrocitos expresan dos tipos de receptores relacionados con SARS-CoV-2: ACE2 y TMPRSS2, los cuales parecen estar relacionados con el desarrollo de encefalitis (Needham y cols., 2020).

Aproximadamente el 36 % de los pacientes diagnosticados con COVID-19 presentan síntomas neurológicos como cefalea (cuando se presenta de manera aislada se asocia a mecanismos sistémicos y no a invasión del SNC), ataxia, enfermedad cerebrovascular, convulsiones, anosmia, ageusia, neuropatía periférica, miopatía, alteración del estado de conciencia, síndrome disejecutivo, síndrome de neurona motora superior e hiperreflexia. Estas manifestaciones son más comunes en pacientes con cuadros severos de COVID-19 y en adultos mayores. Las crisis y el estado convulsivos pueden originarse por hipoxia, falla multiorgánica o desórdenes hidroelectrolíticos (Orsini y cols., 2020).

Se han reportado casos de evento vascular cerebral (EVC) en pacientes con SARS-CoV-2. Los síntomas que se presentan con mayor frecuencia antes de un EVC son tos, fiebre, disartria, debilidad y entumecimiento de la mitad del cuerpo. Las arterias más afectadas son la carótida común en su bifurcación, carótida interna y cerebral media. En pacientes asintomáticos se han reportado pequeños EVC de tipo isquémico. También se ha reportado trombosis de senos venosos y hemorragia

cerebral (Ng Kee Kwong y cols., 2020). Se han reportado casos de encefalopatía necrotizante asociada a SARS-CoV-2, pero no se ha podido aislar el virus en líquido cerebroespinal; en estos casos, las imágenes de resonancia magnética muestran cambios en tálamo, región subinsular y lóbulos temporales (Poyiadii y cols., 2020; Román y cols., 2020). Algunas imágenes de resonancia magnética de pacientes con COVID-19 y anosmia han reportado hiperintensidad del giro recto y el bulbo olfatorio; estos reportes apoyan la idea de que el SARS-CoV-2 llega al SNC a través del bulbo olfatorio (Politi y cols., 2020).

MANIFESTACIONES GENITOURINARIAS

El receptor ACE2 se expresa en el tracto urinario (riñones y vejiga); a pesar de esto se han reportado pocos efectos asociados a la infección por COVID-19. La presencia del virus en el tracto urinario ha sido un hallazgo poco frecuente, por lo que la transmisión por esta vía es poco probable.

Los pacientes con COVID-19 pueden presentar proteinuria, hematuria y daño renal. Estos cambios en la orina pueden asociarse con hallazgos histopatológicos como desprendimiento del borde luminal, microtrombos, necrosis tubular y fibrosis. La proteína N del SARS-CoV-2 se ha identificado en

las células epiteliales y endoteliales del túbulo renal contorneado (Sun y cols., 2020).

El 13% de los pacientes en la UCI con COVID-19 desarrolla una falla renal aguda con incrementos importantes en creatinina, urea, disminución glomerular pero sin alcanzar los criterios establecidos para determinar que exista una falla renal aguda. Se ha propuesto que el daño renal desarrollado durante la fase aguda es debido a la hipoxemia renal causada por la inflamación pulmonar, pero algunos autores también proponen que este daño puede estar asociado con una infección directa a las nefronas, o bien al depósito de complejos inmunes con antígenos virales. La función renal de la mayoría de los pacientes regresa a la normalidad después de resolver la infección por COVID-19. Es necesario estar atento a la función renal durante la infección con SARS-CoV-2 para la detección oportuna de daño (Ronco y cols., 2020).

El receptor ACE2 se expresa en las células de Leyding y en los túbulos seminíferos; ocasionalmente los pacientes con COVID-19 manifiestan malestar en el escroto. Existen algunos reportes de virus de SARS-CoV-2 aislado en semen, pero la transmisión sexual no se ha comprobado aún y parece poco probable (Pan y cols., 2020).

El receptor TMPRSS2, regulado por el receptor de andrógenos, es importante en la infección por coronavirus. Esto podría explicar las diferencias en tasa de infección y severidad de la infección asociadas al género (McCoy y cols., 2020). Si esto se demostrara, las terapias antiandrogénicas o los inhibidores de la 5- α reductasa, usadas en cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna, podrían emplearse como tratamiento para COVID-19. Montopoli y colaboradores (2020) mostraron que los pacientes que reciben terapia antiandrogénica presentaron menor riesgo de desarrollar una enfermedad grave por COVID-19. En los hombres mayores, que fisiológicamente tienen una deficiencia androgénica, la mortalidad podría estar relacionada con comorbilidades como la hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, o bien enfermedades respiratorias crónicas, así como al proceso de inmunosenescencia.





MANIFESTACIONES EN EL EMBARAZO

En las mujeres el receptor ACE2 se encuentra en ovarios, útero, vagina, placenta. El embarazo por sí solo predispone al desarrollo de neumonía debido a una disminución en el volumen ventilatorio y al incremento en el diámetro transversal de la caja torácica debido a la elevación del diafragma; en la mayoría de los casos reportados hasta el momento las embarazadas cursan asintomáticas o con enfermedad moderada, debido probablemente al estado inmunotolerante que se desarrolla en el embarazo. Hasta ahora el efecto adverso reportado en el embarazo es parto pretérmino antes de la semana 37 en el 42 % de los casos y muerte perinatal en el 7 % (Di Mascio y cols., 2020).

Existen pocos casos de COVID-19 grave en embarazadas y no hay evidencia de transmisión intrauterina o transplacentaria, ni se ha aislado SARS-CoV-2 de líquido amniótico, cordón umbilical, vagina, leche materna o de la garganta de los recién nacidos. Existen reportes excepcionales de

recién nacidos con COVID-19 que han presentado una enfermedad moderada con pocas necesidades ventilatorias y han tenido un desarrollo favorable; lo más probable es que estos casos se infectaran después del nacimiento y no de manera vertical (Alzamora y cols., 2020).

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

El receptor de ACE2 se expresa en las células epiteliales del intestino delgado (enterocitos absorbentes y de la cripta), en las células del epitelio esofágico y en enterocitos del colon. Existe una gran discusión sobre la transmisión fecal-oral debido a la presentación de diversos síntomas gastrointestinales y hepáticos asociados a la infección por SARS-CoV-2. Se ha identificado la presencia de ARN de SARS-CoV-2 en muestras de heces de pacientes infectados aun cuando las muestras respiratorias han sido negativas (Tian y col, 2020).

La detección positiva del ARN viral a partir de heces sugiere que los viriones infecciosos son secretados por las células gastrointestinales infectadas y es otro sitio de replicación viral (Xiao y cols., 2020). Un metaanálisis de 11 estudios sobre carga viral en heces mostró que el 48.1 % de los pacientes tenía ARN viral detectable en heces durante el curso de su enfermedad, y que 70.3 % de los pacientes tuvieron positividad de ARN viral en heces sin tener positividad en muestras respiratorias. La proporción de pacientes con ARN viral detectable en heces fue mayor en pacientes que tuvieron manifestaciones gastrointestinales (Cheung y cols., 2020).

Las manifestaciones gastrointestinales incluyen cuatro síntomas: anorexia, diarrea, náusea/vómito y dolor abdominal. La infección por COVID-19 incrementa la permeabilidad de la pared gastrointestinal hacia agentes patógenos, por lo tanto, una vez que el virus infecta a los enterocitos, se producirá malabsorción (Gu y cols., 2020). Además, pudiera existir una lesión directa en el sistema gastrointestinal debido a la respuesta inflamatoria. Las citocinas de Th1 y Th2 causan hipo e hipercontractibilidad del músculo liso intestinal inflamado a través de la regulación de los canales de calcio tipo L y la estimulación de los receptores acoplados a proteínas G.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

El receptor de ACE2 está presente en niveles más elevados en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y aterosclerosis, lo que confiere mayor vulnerabilidad a ciertos grupos de pacientes (Clerkin y cols., 2020). Las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión arterial preexistente se relacionan con tasas de mortalidad más altas en la infección con COVID-19 (Klok y cols., 2020).

En China, alrededor del 12 % de los pacientes sin enfermedades cardiovasculares previas mostró niveles elevados de troponina o sufrió un paro cardíaco en el curso de la infección; la troponina I de alta sensibilidad estaba elevada en el 46 % de los pacientes que fallecieron, en tanto que ese incremento

solo fue observado en el 1 % de los pacientes que no murieron; esta situación se presentó al 4º día de inicio de los síntomas y continuó aumentando hasta la muerte. La elevación de esta enzima puede servir como un marcador de mal pronóstico para pacientes hospitalizados con o sin enfermedad cardiovascular previa; sin embargo, los niveles de troponina pueden estar elevados en pacientes con insuficiencia renal, una entidad reportada en la infección por COVID-19 (Clerkin y cols., 2020). También se han reportado alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas en pacientes previamente sanos; estos cambios se asocian a un peor pronóstico de la enfermedad. La elevación en el segmento ST pareciera ser fundamental en el ingreso a la UCI ya que el 22 % de los pacientes ingresados en China presentaban cambios en el segmento ST, mientras que solo los presentaba el 2 % de los que no entraron a UCI ($p < 0.0001$) (Driggin y cols., 2020).

La creatina quinasa-MB (CK-MB) se ha encontrado aumentada en pacientes que requirieron UCI respecto de los que no la requirieron (18 UI/L contra 14 UI/L, $p < 0.001$). El mecanismo de la lesión miocárdica aún se desconoce enteramente. Algunos autores han propuesto que la inflamación sistémica es una causa de problemas cardíacos y no el efecto directo del virus sobre el corazón, mientras que otros autores sugieren que el virus puede causar el daño al interactuar directamente con ACE2 en el corazón (Clerkin y cols., 2020).

En pacientes con COVID-19 se han reportado arritmias (fibrilación auricular, taquicardia ventricular, bloqueo de la conducción y fibrilación ventricular). Otros hallazgos son manifestaciones que simulan un síndrome coronario agudo en el electrocardiograma (ECG), incluyendo inversión de la onda T, anomalías inespecíficas de la onda T y del segmento ST y desviaciones en el segmento PR y ST, ya sea depresión o elevación; sin embargo, los cambios en el ECG fueron causados por inflamación del miocardio. Por tanto, se recomienda diferenciar un síndrome coronario agudo de otra entidad relacionada con la infección por COVID-19, como la miocarditis (Long y cols., 2020). También se ha reportado tromboembolismo venoso además



de que niveles elevados de dímero D se asocian con una tasa de mortalidad mayor; esta complicación puede ocurrir como consecuencia de largos períodos de postración, lo que es común en pacientes críticos e intubados. El 7 % de los pacientes que murieron por COVID-19 presentaban miocarditis. Se encontró miocarditis fulminante en pacientes con una carga viral alta (Driggin y cols., 2020). Finalmente, la insuficiencia cardíaca se ha observado en alrededor del 20 % de los pacientes con COVID-19 severo (Zhou y cols., 2020).

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Las manifestaciones dermatológicas son efectos bien conocidos causados por los virus. Hay informes sobre lesiones dermatológicas causadas por COVID-19 en todo el mundo. Dentro de las manifestaciones más comunes se encuentran exantema eritematoso, urticaria generalizada y vesículas similares a la varicela. El tórax es la región más afectada y aparentemente no hay correlación con la severidad de la enfermedad y las lesiones en la

piel se han reportado durante la infección y posterior a esta (Guan y col, 2020., Recalcati, 2020).

Galván Casas y colaboradores (2020) describieron 5 patrones clínicos y la asociación de estos patrones con el momento de aparición en relación con los síntomas, severidad y pronóstico.

Dermatólogos franceses reportaron numerosas lesiones en sabañón en personas que habían estado en contacto con pacientes con COVID-19; estos individuos no tenían resultados de PCR ni síntomas generales de infección por COVID-19. Lo que plantea tres hipótesis sobre las lesiones tipo sabañón: 1) son causadas por otro factor, 2) una reacción inmunológica postviral en formas asintomáticas de COVID-19, 3) una presentación cutánea de la infección por COVID-19 en un subgrupo de pacientes con la peculiar respuesta inmune antiviral (Bouaziz y cols., 2020). Los desafíos son diferenciar si las reacciones dermatológicas son causadas por el propio virus o secundarias a los fármacos utilizados en el tratamiento, ya que varios



fármacos que se utilizan para tratar a estos pacientes son conocidos por causar erupciones cutáneas (hidroxicloroquina, azitromicina, remdesivir).

ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y SARS-COV-2

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, afecta a los vasos sanguíneos de mediano calibre y en la mayoría de los casos es autolimitada. Sus principales manifestaciones son fiebre persistente por al menos cinco días, y al menos cuatro de los criterios clínicos siguientes: exantema difuso, linfadenopatía cervical unilateral, mucosa oral con: eritema, lengua de “fresa”, labios agrietados, inyección conjuntival bilateral no supurativa y cambios en las extremidades como edema y eritema. Verdoni y colaboradores (2020) fueron los primeros en reportar que en Italia, desde el inicio de la pandemia de COVID-19, había una incidencia 30 veces mayor de una enfermedad “similar a Kawasaki”. Después apareció el reporte del Departamento de Salud de Nueva York. En ambos casos los niños presentaban fiebre persistente por más de cinco días y dos o tres de los signos asociados a Kawasaki. El 50 % de los niños requirió soporte para control de la presión arterial, y alrededor del 30 % necesitó ventilación mecánica (Daskalakis, 2020).

También se ha reportado la presencia de clínica incompleta de la enfermedad de Kawasaki pero con características superpuestas de la enfermedad de shock tóxico, lo cual sugiere que las manifestaciones actuales vistas en la población pediátrica son el resultado de un nuevo síndrome denominado síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C), el cual se presenta en individuos con exposición previa al SARS-CoV-2 y cuya clínica se observa como fiebre persistente, inflamación multisistémica, *rash* cutáneo, linfadenopatía, diarrea, meningismo y niveles altos de biomarcadores inflamatorios (Belhadier y cols., 2020).

COAGULOPATÍA Y COVID-19

Los trastornos de la coagulación en pacientes con COVID-19 son un problema mayor. Los pacientes con COVID-19 tienden a tener elevación en el dímero-D, en la cuenta plaquetaria y en el tiempo de protrombina. Algunos otros autores han relacionado los niveles de dímero-D con un peor pronóstico. El tiempo de protrombina elevado se relaciona con una mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 (Tang y cols., 2020). La patogénesis de la coagulopatía en pacientes con COVID-19 aún es poco clara; algunos autores proponen que la trombina incrementa la respuesta inflamatoria a través de los receptores de proteinasa activados (PARs).

Giannis y colaboradores (2020) sugieren que la activación plaquetaria facilita la eliminación del patógeno mediante la activación de los leucocitos y la formación del coágulo. La activación de las plaquetas y su interacción con el sistema inmune juega un papel fundamental en el efecto procoagulante.

Belen-Apak y colaboradores (2020) propusieron que al entrar el virus en los neumocitos y el endotelio vascular causando lisis de las células, se activa el endotelio, desencadenando actividad procoagulante y acumulación de depósitos de fibrina en los microcapilares pulmonares; como mecanismo compensatorio el plasminógeno se incrementará, pero según la enfermedad progrese no se eliminarán los depósitos de fibrina, lo que puede explicar la alta concentración de dímero-D.

CONCLUSIÓN

COVID-19 es una enfermedad infecciosa seria causada por un coronavirus altamente infeccioso, el SARS-CoV-2. Los mecanismos exactos por los cuales el virus daña los órganos y sistemas aún son en su mayoría desconocidos. Además de las manifestaciones respiratorias, la COVID-19 tiene manifestaciones en otros órganos. Sin embargo, el mecanismo por el cual el virus se disemina hacia otros órganos es poco claro, aunque muchos de los tejidos que expresan el receptor de ACE2 se han asociado a la infección del virus.

La interacción del virus con el sistema inmune parece ser fundamental para el desarrollo de esta enfermedad. Los pacientes presentan linfopenia además de otros trastornos inmunológicos. Existe un incremento en los niveles de citocinas proinflamatorias y sustancias liberadas por neutrófilos a nivel sistémico. Los factores que desencadenan enfermedad grave aún no se comprenden del todo, pero se han asociado a una respuesta inflamatoria excesiva hacia el virus. La respuesta inflamatoria está asociada a daño endotelial y a la secreción de sustancias que activan las vías de la coagulación, generando un estado protrombótico en los pacientes con COVID-19.

COVID-19 parece ser una enfermedad camaleónica debido a la gran variedad de tejidos que afecta. Los médicos deben considerar los datos clínicos y de laboratorio en presencia de inflamación sistémica para poder decidir el mejor tratamiento para cada paciente. Desde su aparición, la COVID-19 ha puesto a científicos, clínicos y epidemiólogos en una carrera contra el tiempo. La generación de conocimiento se traduce en una mejor comprensión del virus y un mejor tratamiento para los pacientes.

REFERENCIAS

Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM and La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol* 37(8):861-865. doi: 10.1055/s-0040-1710050.

Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S and Ciccozzi M (2020). COVID-2019: the role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol* 92(6):584-588.

Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stolzfus AB, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM *et al.* (2020). Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.

Bassendine M, Bridge S, McCaughan G, Gorrell M (2020). COVID-19 and co-morbidities: a role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity?. *J Diabetes*. doi: 10.1111/1753-0407.13052.

Belen-Apak F and Sarialioğlu F (2020). Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 5:1-3. doi: 10.1007/s11239-020-02129-0.

Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S *et al.* (2020). Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 142(5):429-436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.

Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P and Cassius C (2020). Vascular skin symptoms in COVID-19: A french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi: 10.1111/jdv.16544.

Channappanavar R and Perlman S (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.

Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung K, Tso E, Liu R *et al.* (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* S0016-5085(20)30448-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.

Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A *et al.* (2020). COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 141(20):1648-1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.

Danser JAH, Epstein M and Battle D (2020). Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension* 75(6):1382-1385. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.

Daskalakis D (2020). Health Alert #13: Pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID. Consultado el 31 de mayo de 2020. Recuperado de: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>.

De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Muñoz DP and Ferreira ST (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci* 43(6):355-357. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.004.

Di Mascio D, Khalli A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M *et al.* (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.

Ding X, Xu J, Zhou J and Long Q (2020). Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol* 127: 109009. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109009.

Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G *et al.* (2020). Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 75(18):2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.

Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G Brown JQ and Vander RS (2020). Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 8(7):681-686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.

Galván C, Català A, Carretero G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A *et al.* (2020). Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 183(1):71-77. doi: 10.1111/bjd.19163.

Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L *et al.* (2020). COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes. *Intensive Care Med* 46(6):1009-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.

Giannis D, Zlogas I and Gianni P (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.

Gu J, Han B y Wang J (2020). COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 158(6):1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.

Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J *et al.* (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 18: 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J and Hu Y (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395(10223):497-50. doi: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5.

Indwiani A and Ysrafi (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Met Syndr* 14(4):407-412. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.

Klok FA, Kruipb MJHA, Van der Meerc NJM, Arbousd MS, Gommerse DAMPJ, Kantf KM *et al.* (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.

Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L and Tong Y (2020). Early transmission dynamics in wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.

Liu Q, Zhou YH and Yang ZQ (2016). The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol* 13(1):3-10. doi: 10.1038/cmi.2015.7.

Loan AM, Durante-López A, Martínez-Milla, Pérez-Calvo C and Santos A (2020). Pulmonary embolism in COVID-19. When nothing is what it seems. *Rev Esp Cardiol*. doi: 10.1016/j.rec.2020.04.010.



Long B, Brady WJ, Koefman A and Gottlieb M (2020). Cardiovascular complications in COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine* 38(7):1504-1507.

Marini JJ and Gattinoni L (2020). Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.6825.

McCoy J, Wambier C, Vano-Galvan S, Shapiro J, Sinclair R, Müller P *et al.* (2020). Racial variations in COVID-19 deaths may be due to androgen receptor genetic variants associated with prostate cancer and androgenic alopecia. Are Anti-androgens a potential treatment for COVID-19?. *J Cosmet Dermatol* 19(7):1542-1543. doi: 10.1111/jocd.13455.

Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Ruggie M, Zori M, Catapano CV *et al.* (2020). Androgen-deprivation therapies for prostate cancer an risk of infection by SARS-CoV-2: a population based study (n=4,532). *Ann Oncol* S0923-7534(20)39797-0. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479.

Needham EJ, Chou SH, Coles AJ and Menon DK (2020). Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocrit Care* 1-5. doi: 10.1007/s12028-020-00978-4.

Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G and Mehta AR (2020). COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci* S0967-5868(20)31185-1. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.124.

Orsini A, Corsi M, Santangelo A, Riva A, Peroni D, Foidelli T, Savasta S and Striano P (2020). Challenges and management of neurological and psychiatric manifestations in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *Neuro Sci* 41(9):2353-2366. doi: 10.1007/s10072-020-04544-w. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32767055; PMCID: PMC7410516.

Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP *et al.* (2020). No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males

- recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril* 113(6):1135-1139. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024.
- Politi LS, Salsano E and Grimaldi M (2020). Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol* 10.1001/jamaneurol.2020.2125. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S and Griffith B (2020). COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
- Puig-Domingo M, Marazuela M and Giustina A (2020). COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of endocrinology. *Endocrine* 11-14. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- Recalcati S (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34(5):e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387.
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera and Escalera-Antezana JP (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- Román GC, Reis J, Spencer PS et al. (2020). COVID-19 international neurological registries. *Lancet Neurol* 19(6):484-485. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30148-4.
- Ronco C, Reis T and Syed FH (2020). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 8(7):738-742. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0.
- Rothan HA and Byrareddy SN (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- Sardu C, Gambardella J, Morelli M.B, Wang X, Marfella R and Santulli G (2020). Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence (2020). *J Clin Med* 9(5):1417. doi: 10.3390/jcm9051417.
- Shinghal T (2020). A review of Coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatric* 87(4):281-286.
- Sun J, Zhu A, Li H, Zeng K, Zhuang Z, Chen Z et al. (2020). Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect* 1-8. doi: 10.1080/22221751.2020.1760144.
- Tang N, Li D, Wang X and Sun Z (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H and Xiao S-Y (2020). Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 15(5):700-704. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>.
- Tian Y, Rong L, Nian W and He Y (2020). Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 51(9):843-851. doi: 10.1111/apt.15731.
- Valente-Acosta B, Hoyo-Ulloa I, Espinosa-Aguilar L, Mendoza-Aguilar R, Garcia-Guerrero J, Ontanon-Zurita D et al. (2020). COVID-19 severe pneumonia in Mexico City First experience in a Mexican hospital. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.04.26.20080796.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M et al. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 395(10239):1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X and Zhou S (2020). Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care* 24(1):188. doi: 10.1186/s13054-020-02895-6.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X and Shan H (2020). Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 158(6):1831-1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- Yang JK, Lin SS, Ji XJ and Guo LM (2010). Binding of SARS coronavirus to its receptors damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 47:193-199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
- Zhou F, Yu T and Du R (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579(7798):270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA et al. (2020). Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.

Elena Soto Vega
Yunam Cuan Baltazar
Pablo Ávila Sánchez
Carolina Robledo Vega
José Alejandro Torres Ríos
Ramiro Millán Martínez
Oscar Reyes Cisneros
María José Muñoz Pérez
Escuela de Medicina
Universidad Anáhuac, Puebla
elena.soto20@anahuac.mx

Carlos Arroyo
Escuela de Medicina
Universidad Anáhuac, Puebla
Departamento de Urología
Hospital Ángeles, Puebla

