

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS OF SARS-COV-2 INFECTION

Enrique López-Loyo * y *Joaquín Espinoza Cuquejo* **

RESUMEN

A lo largo de 2020 se han presentado desafíos extraordinarios para el mundo debido a la aparición de un agente biológico perteneciente a la familia de los coronavirus, conocido técnicamente como SARS-CoV-2, y cuya expresión de enfermedad se definió con el término COVID-19, a partir de su manifestación en grupos poblacionales de China desde finales de 2019. Las características biológicas del agente le confirieron una alta capacidad de contagio con elevado potencial de expansión de su infección en una población universalmente susceptible, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara inicialmente la patología como una amenaza a la salud pública internacional y para marzo de 2020 lo cataloga como pandemia. Desde el inicio, su presentación clínica más severa mostró una mayor afectación en las personas que superan los 65 años, con una clínica predominante de tos, fiebre y dificultad respiratoria, lo cual se agrava en presencia de comorbilidades como arritmias, diabetes e hipertensión o condiciones clínicas de obesidad y antecedentes de tabaquismo. Presentamos una revisión que aborda los aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos más relevantes de esta patología, la cual no deja de sorprender a la comunidad científica internacional dada la variada afectación orgánica con potencial de mortalidad en los grupos clínicos poblacionales más vulnerables.

ABSTRACT

The world has faced extraordinary challenges during the year 2020 due to the outbreak of a new biological agent from the coronavirus family, technically known as SARS-CoV-2, whose clinical manifestation has been defined as COVID-19 disease based on its first appearance in China by the end of 2019. Due to its biological characteristics, this agent shows high capacity of infection and expansion within a widely distributed susceptible population. For this reason, the World Health Organization initially declared this illness as an international public health threat, and by March 2020, a pandemic situation was established. From the beginning, its most severe clinical outcome seemed to affect people older than 65 years. The most common symptoms are cough, fever, and dyspnea, which have shown to be aggravated by the presence of comorbidities such as cardiac arrhythmias, diabetes, hypertension, obesity, or smoking history. We review the most relevant epidemiologic, clinic, and histopathologic features of this disease, which has not stopped to surprise the world's scientific community due to its multi-organ compromise, leading to a high mortality risk for the most vulnerable population.

Palabras clave: SARS-CoV-2, pandemia, epidemiología, clínica, histopatología.

Keywords: SARS-CoV-2, pandemic, epidemiology, clinic, histopathology.

1. Introducción

A finales de 2019 se informaron casos de infección respiratoria aguda con una progresiva capacidad de expandirse, estos se presentaron con características de neumonía en Wuhan, China y como agente causal se identificó un betacoronavirus, un nuevo coronavirus. El 11 de febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) denomina la enfermedad que produce como COVID-19, abreviatura de “enfermedad por

coronavirus 2019”, la cual fue confirmada mediante la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR, por sus siglas en inglés). El inicio de esta patología en China data oficialmente del primero de diciembre del año 2019, aun cuando se describe que médicos e investigadores denunciaron su presencia mucho tiempo antes, a lo cual su gobierno tomó la decisión de decretar una cuarentena generalizada y medidas extraordinarias en la terapéutica y habilitación de hospitales de campaña [1].

* Médico Patólogo. Departamento de Patología Urológico San Román. Academia Nacional de Medicina. Caracas, Venezuela.

** Médico Cirujano. Departamento de Patología Urológico San Román. Caracas, Venezuela.

Se genera a partir de allí una escalada de sucesos, el anuncio más importante surge el 30 de enero de 2020 cuando OMS produce una declaración donde establece que el brote del nuevo coronavirus es una emergencia de salud pública internacional. Para la fecha en China se confirman más de 7.700 casos y la muerte de 170 personas, habiendo 82 casos que se diagnostican en 18 países. Se establecen estrategias de preparación para su contención, donde se incluyen la vigilancia activa, el aislamiento, la detección temprana, así como el rastreo de los contactos y las medidas preventivas para evitar la propagación de la infección [2].

Para el día 11 de marzo de 2020 cuando es caracterizada como una pandemia se contabilizaban 118.000 casos en 114 países, y un total de 4291 personas fallecidas [3].

La expansión del virus tomó por sorpresa a Europa, dejando en evidencia la debilidad operacional de dos de los sistemas de salud pública más sólidos del mundo, identificados en Italia y España. La Europa más bohemia, alegre y longeva sufrió los embates de esta patología. Nuestro país recibe esta grave sentencia en medio de una innegable emergencia humanitaria compleja, caracterizada por la destrucción de la infraestructura del sistema sanitario, con un déficit del 80 % de servicios básicos de agua y electricidad, sin dotación de medicamentos e insumos para la prestación del servicio, ausencia de equipos y reactivos diagnósticos y una migración significativa de trabajadores de la salud, que ha alcanzado a más de 22 mil médicos. Nuestra población desnutrida, con ingresos miserables y sin servicio de transporte público eficiente y finalmente con una limitada disponibilidad de combustible que agrava no solo la movilidad, sino la distribución de alimentos dentro del país [4].

2. Aspectos epidemiológicos

El primer caso importado de COVID-19 se identificó en la región de las Américas el 21 de enero de 2020, en los Estados Unidos, estado de Washington. Unos días después, el 25 de enero, Canadá informó de su primer caso confirmado del nuevo coronavirus COVID-19 en Toronto, provincia de Ontario [5].

El mecanismo de transmisibilidad del SARS-CoV-2 es principalmente de persona a persona a través de partículas respiratorias, probablemente de distintos tamaños, que se liberan cuando una persona infectada tose, estornuda o habla. La investigación de Jianxin Ma [6] publicada en agosto de 2020, estableció que las muestras de aliento exhalado presentaron la tasa positiva más alta (26,9 %, n = 52), seguidas de los hisopos de superficie (5,4 %, n = 242) y las muestras de aire (3,8 %, n = 26). Los pacientes de COVID-19 estudiados en Beijing exhalaban millones de copias de ARN del SARS-CoV-2 al aire por hora. Sus observaciones determinaron que la emisión de

aire exhalado puede desempeñar un papel importante en la transmisión de COVID-19.

A través de esta observación se estableció que tanto las partículas más pequeñas o aerosoles como las más grandes en forma de gotitas se concentran en unos pocos metros y la probabilidad de transmisión disminuye con el distanciamiento físico y el aumento de la ventilación o la utilización de espacio abiertos con flujo natural de aire. La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 se propagan por transmisión de partículas respiratorias a poca distancia, cuando una persona está a menos de 2 m de una persona infectada [6].

Ciertos procedimientos pueden generar aerosoles, tales como la intubación o el uso de nebulizadores, sin embargo, también ocurren en actividades tan simples como hablar, cantar o gritar en ambientes interiores con poca ventilación; en estas situaciones, puede ocurrir transmisión a distancias más largas. Estas conclusiones sobre la transmisión respiratoria condicionaron el uso de mascarillas o tapabocas, así como el distanciamiento físico [7].

Se ha descrito también la detección de ARN del SARS-CoV-2 en sangre y heces, aunque no hay evidencias convincentes para determinar que sea posible una diseminación fecal-oral. En condiciones de laboratorio, el SARS-CoV-2 puede persistir en cartón, plástico y acero inoxidable durante días. Se ha propuesto que la contaminación de superficies inanimadas desempeña un papel en la transmisión, pero su contribución es incierta y puede ser relativamente pequeña [6].

Un estudio de SARS-CoV-2 plantea preocupaciones sobre la transmisión a través de aerosoles generados a partir de superficies contaminadas con gotas. Liu y col. recolectaron 35 muestras de aerosol en 2 hospitales y áreas públicas en Wuhan. De las muestras recolectadas en las áreas de atención al paciente, la mayor concentración del virus se encontró en los baños y en las áreas del personal médico, las concentraciones más altas se identificaron en las salas de extracción de equipos de protección personal (EPP). Los autores concluyen que una fuente directa de SARS-CoV-2 puede ser un aerosol cargado de virus suspendido al quitarse el EPP, la limpieza de los pisos o el movimiento del personal. Aunque puede resultar difícil suspender partículas de un tamaño respirable, sin embargo, los objetos inanimados tienen el potencial de servir de fuente de transmisión a las manos, la boca, la nariz o los ojos sin requerir respiración directa a los pulmones [8, 9].

La protección de este riesgo depende no solo del distanciamiento personal, sino también del uso de mascarillas faciales de protección y filtrado, cuyos modelos son variables, incluyendo desde simples máscaras quirúrgicas en principio diseñadas para proteger a los usuarios de la transmisión de microorganismos, las cuales pueden ajustarse de forma

holgada a la estructura facial del usuario, hasta mascarillas de tipo N95, las cuales son utilizadas con el objetivo de evitar que los usuarios inhalen partículas muy pequeñas en el aire. La clave es que deben ajustarse firmemente a la cara del usuario. Estas mascarillas difieren funcionalmente en su límite máximo de tasa de fuga interna. Las mascarillas quirúrgicas están diseñadas para proteger contra gotas o partículas con un diámetro mayor de 10 a 20 micras, mientras que el virus del tipo coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que es esencialmente esférico, aunque tiene un ligero pleomorfismo, muestra un diámetro varias veces menor que el diámetro de los poros de las mascarillas. De acuerdo con todo esto, las mascarillas quirúrgicas potencialmente no pueden evitar la inhalación de pequeñas partículas en el aire; sin embargo, pueden proteger a los usuarios de gotas y aerosoles grandes, lo cual sería el objetivo a lograr con su uso masivo en las poblaciones (**Figura 1**) [10].

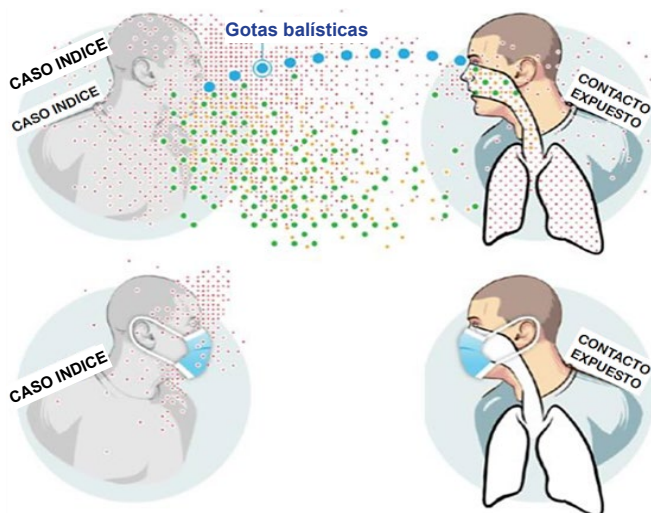


Figura 1. Emisión de secreciones respiratorias de diferentes tamaños por parte del caso índice (emisor) a un contacto expuesto (receptor) a una distancia inferior a dos metros, con y sin mascarilla. Puntos azules: gotas balísticas ($\geq 100 \mu\text{m}$); puntos verdes: aerosoles grandes ($>15 \mu\text{m}$ hasta $100 \mu\text{m}$); puntos naranjas: aerosoles intermedios ($>5 \mu\text{m}$ hasta $15 \mu\text{m}$); puntos rojos: aerosoles de pequeño tamaño ($\leq 5 \mu\text{m}$). Modificado de [9].

Con los otros brotes atribuidos a coronavirus se considera que la fuente de mayor probabilidad del origen de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es a partir de animales. Sin embargo, se desconoce cuál es el reservorio natural y el probable agente transmisor del virus a los humanos. La aparición de este virus ha generado unas teorías controversiales, pero hasta ahora, la coincidencia más cercana al coronavirus humano se ha encontrado en un murciélago en la provincia china de Yunnan. Un estudio determinó que el coronavirus de murciélago compartía el 96 % de su material genético con el virus que causa el COVID-19. Los murciélagos podrían haber pasado el virus a los humanos, pero existen diferencias clave

entre los sitios del genoma identificados como dominio de unión al receptor (RBD) en los dos virus. Esto sugiere que este coronavirus de murciélago específico no infectó directamente a las personas, pero podría haberse transmitido a las personas a través de un huésped intermediario [11].

Considerando la propagación de la patología, la manera como pudo transmitirse a partir de un animal a los humanos es desconocida. Se presume un contacto directo con los animales o con sus secreciones. Se ha identificado afinidad de los coronavirus en modelos animales por la afectación a células de diferentes órganos y sistemas, con mayor énfasis en el sistema respiratorio y el gastrointestinal, ello sugiere que la transmisión del animal a humanos pudiera realizarse a partir de secreciones respiratorias y material del tubo digestivo [12].

En cuanto a la posible transmisión a partir de superficies, pasado ya un año de la evolución de la pandemia se conoce la poca viabilidad de este fenómeno, aun conociendo que las superficies inanimadas en las cercanías de los enfermos en el entorno domiciliario y hospitalario, incluyendo las unidades de terapia intensiva, han sido poco implicadas como mecanismo de transmisión, al demostrar que con los procesos convencionales de desinfección el material genético del virus muy pocas veces ha sido detectado [13]. Sin embargo, la transmisión por fómites puede ser muy probable solo cuando no se cumplan medidas de limpieza y desinfección, dado el nivel de contaminación viral en torno a un caso, con virus potencialmente viables [14].

Existen evidencias de que la infección puede ocurrir de la madre al hijo de forma vertical; sin embargo, una teoría posiblemente válida que es la infección generada por el estrecho contacto entre ambos al momento del nacimiento a través de secreciones respiratorias maternas [15]; sin embargo, se ha comprobado una expresión importante de las proteínas S y N del virus en la placenta y en células fetales mononucleares, lo que demuestra la transmisión vertical del virus [16]. Por otra parte, algunos autores han observado en la placenta, una mínima expresión de los receptores ACE-2, así como la enzima TMPRSS, necesarios para la entrada y replicación del virus [17].

El período de incubación estimado es de 5,1 días y al alcanzar 11,7 días en su progresión, el 95 % de los casos ya desarrollan sus síntomas [18, 19]. Esta variable es fundamental para hacer el cálculo de los tiempos de cuarentena, cuando existe un contacto con un caso positivo y de esta forma evitar la transmisión de la infección a otras personas [20].

La duración de la infección depende de su presentación clínica, así cuando la enfermedad es de curso leve la duración de los síntomas hasta la recuperación alcanza las 2 semanas; pero en su evolución de alta severidad es de 3 a 6 semanas. El

tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de un estado de gravedad clínica como la hipoxemia es de 1 semana, y entre 2 y 8 semanas hasta que se produce el fallecimiento [21].

A pesar que lo descrito precedentemente es la evolución clínica más frecuente, se han constatado numerosos casos de personas que refieren síntomas prolongados y recurrentes, durante semanas o meses, y que empiezan a adquirir una entidad propia como “estado o condición post-COVID-19” y que otros han denominado COVID-19 persistente o “*Long COVID*” [22]. De manera similar a los síndromes virales post-agudos descritos en sobrevivientes de otras epidemias virulentas de coronavirus, muchos informes dan cuenta de efectos persistentes y prolongados después del COVID-19 agudo, caracterizando un síndrome que además se acompaña de complicaciones tardías o a largo plazo más allá de 4 semanas desde el inicio de los síntomas [23].

Considerando la dinámica de la infección el número básico de reproducción R_0 representa el promedio de casos secundarios producidos a partir de un caso y varía proporcionalmente en función de los contactos sociales. Al inicio de la pandemia la ciudad de Wuhan en China mostró un valor de R_0 estimado mediante un modelo matemático con una variación entre 2 y 3. Luego de más estudios se determinaron valores de R_0 entre 1,5 y 6,5, muy similar al rango de valores que ha mostrado Italia [24]. A partir de estas estimaciones se ha observado como las medidas de salud pública y de distanciamiento físico tomadas tanto en China como en Italia han tenido un impacto directo en la disminución de R_0 [25, 26].

Otro parámetro de fundamentación epidemiológica es el número reproductivo efectivo (Re) el cual se trata de la estimación de cuántas personas en promedio son capaces de contagiarse diariamente a partir de los casos confirmados y debidamente notificados. Esta sí es una estimación en tiempo real de casos en su evolución dinámica, a diferencia del R_0 que se basa en un promedio teórico de casos [27, 28].

En cuanto al período de infectividad en el que un caso puede transmitir la infección a otra persona se infiere mediante el método de detección de virus viable en muestras clínicas, aunque se conoce que el cultivo celular es una técnica que puede tener una sensibilidad relativamente baja, la aplicación de la técnica RT-PCR ha sido ampliamente utilizada a lo largo de la pandemia COVID-19, aunque no exenta de controversias dada su capacidad para detectar RNA viral durante periodos muy largos que no siempre pueden ser relacionados con virus con capacidad infectante, lo que plantea numerosas dudas a la hora de tomar medidas de salud pública. La cantidad de RNA viral que se denominada carga viral, tiene una cierta correlación con la positividad de los cultivos virales y podría añadir información al resultado cualitativo de la RT-PCR

para determinar la capacidad de infección de los virus que se eliminan. La evaluación epidemiológica en parejas con infección y sus contactos del entorno ha permitido conocer el momento en que una exposición generó un caso secundario, lo cual ha clarificado la determinación del período de infectividad [29, 30].

Utilizando pruebas de RT-PCR se pudo establecer que los pacientes infectados presentan una alta carga viral, que oscila entre 10^5 y 10^8 copias de genoma por muestra nasofaríngea o de saliva, esta cuantificación se logra antes del inicio de los síntomas y en los primeros días de la fase clínica sintomática. En presencia de una enfermedad de curso clínico leve se determina que el pico de carga viral en este mismo tipo de muestras ocurre entre el día 5 y 6 y se hace imperceptible llegados los 10 días, con niveles 100 a 1000 veces menor. Esto es directamente proporcional a la capacidad de transmisibilidad de estos pacientes [31, 32].

Para el día 27 de marzo de 2021 se habían presentado en todo el mundo un total de 126.480.785 casos totales, de acuerdo con el repositorio de datos COVID-19 producido por el Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins. Encabezan la estadística de casos los Estados Unidos con 30.212.225, seguido por Brasil con 12.404.414, India con 11.908.910 y más a lo lejos Francia aparece con 4.569.164 casos totales. Este registro en tiempo real hace monitoreo de 192 países. Para el mismo día se habían producido 2.771.966 muertes en todo el mundo por COVID-19 [33].

En Venezuela en el Boletín Nacional del Ministerio del Poder Popular para la Salud para el 27 de marzo se da cuenta de 154.165 casos positivos, con 1.532 fallecidos y 142.909 pacientes recuperados. Sin embargo, se han generado graves críticas a estas cifras oficiales por una sospecha muy marcada de un fenómeno de subregistro significativo [34].

La estrategia más sólida para lograr la superación de la pandemia, sin duda alguna es la vacunación masiva para alcanzar la inmunidad colectiva a toda la población. De acuerdo a ese criterio, se procedió, previa evaluación de los protocolos clínicos en fase 3, a aprobar la aplicación de las vacunas con adecuada capacidad de protección y eficiencia en generar una producción efectiva de anticuerpos para neutralizar la infección por el SARS-CoV-2 a nivel global, sin embargo la propia OMS procedió a denunciar la terrible inequidad entre los países que mostraban plena capacidad financiera para adquirir las formulaciones para cubrir su requerimiento y aquellas naciones sin la probabilidad de pagar el acceso a sus vacunas [35].

3. Aspectos clínicos

La primera caracterización clínica de la COVID-19 fue publicada por Huang y Col. a principios del mes de enero

de 2020, en la cual registraron 41 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 debidamente confirmados (**Figura 2**). De estos pacientes, 30 eran hombres (73 %) y el 32 % presentaban enfermedades de base como diabetes (8, 20 %), hipertensión (6, 15 %) y enfermedades cardiovasculares (6, 15 %). La edad promedio de presentación fue de 49 años y de todos 27 (66 %) habían estado expuestos al mercado de mariscos de Wuhan. Los síntomas comunes al inicio de la enfermedad fueron fiebre en 40 pacientes del total (98 %), tos en 31 (76 %) y mialgia o fatiga en 18 pacientes (44 %). En menor frecuencia encontraron síntomas como producción de esputo, cefalea, hemoptisis y evacuaciones líquidas. La disnea se desarrolló solo en 22 pacientes y se presentó linfopenia en el 63 % de los casos. Todos los pacientes tenían neumonía con hallazgos anormales en la tomografía computarizada de tórax. Las complicaciones incluyeron síndrome de dificultad respiratoria aguda en 12 pacientes (29 %), anemia en 6 (15 %), lesión cardíaca aguda en 5 (12 %) e infección secundaria ocurrida en 4 pacientes (10 %). De los 13 (32 %) pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) 6 (15 %) fallecieron. En comparación con los pacientes que no estaban en la UCI, los pacientes que sí estaban en la UCI tenían niveles plasmáticos más altos de IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF α [36].

La presentación de enfermedad respiratoria aguda grave, acompañada de fiebre y síntomas respiratorios, tales como tos y dificultad para respirar, constituyen la definición del caso típico de infección por SARS-CoV-2 que se utiliza como criterio de selección de personas para indicar las pruebas virales de descartar. Esta estrategia captura la presentación sintomática típica, pero identifica de manera imperfecta manifestaciones

inusuales, como pacientes sin síntomas respiratorios o solo síntomas muy leves. Un estudio de modelado ampliamente citado concluyó que hasta el 86 % de los casos podrían haberse pasado por alto en China y los informes de pacientes que presentan síntomas inusuales están aumentando en todo el mundo [37].

Las series de casos reportan síntomas gastrointestinales entre el 2 y el 40 % de los pacientes [38, 39] y la diarrea puede ser la manifestación inicial de la infección [40]. Se desconoce si el SARS-CoV-2 provoca tales síntomas directamente al infectar el tracto gastrointestinal, indirectamente por afectación neurológica o mediante la producción de citocinas. Se ha detectado ARN viral en muestras de heces, a veces en niveles elevados. Esto plantea la posibilidad de transmisión fecal-oral, lo que tendría claras implicaciones para el control de infecciones [41, 42].

Desde las primeras manifestaciones de la patología se observaron alteraciones del gusto o del olfato en hasta un 53 % de los casos en una cohorte de Italia, y se propone una nueva anosmia como criterio de prueba, especialmente en jóvenes con pocos síntomas [43, 44]. En una mujer con COVID-19, la resonancia magnética mostró obstrucción inflamatoria bilateral de las hendiduras olfatorias sin anomalías de los bulbos y tractos olfatorios. Sin embargo, la caracterización completa de los pacientes con COVID-19 y anosmia necesita más investigación, ya que esta observación generalmente transitoria, se describe después de muchas infecciones virales respiratorias. Los modelos animales indican que los coronavirus pueden llegar al cerebro a través del nervio olfatorio o el bulbo o ambos, causando daño neuronal o la muerte [45].

Una serie de casos recientes de China y EE. UU. han descrito otros síntomas neurológicos entre los presentados por pacientes afectados con COVID-19, estos eventos clínicos descritos incluyen accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, por otra parte presentan mareos, dolor de cabeza, al igual que alteración musculoesquelética, grados de estado mental alterado como confusión y desorientación, hallazgos clásicos clínicos de síndrome de Guillain-Barré o encefalopatía necrotizante aguda, la mayoría sin prueba de infección directa o invasión viral en el cerebro.

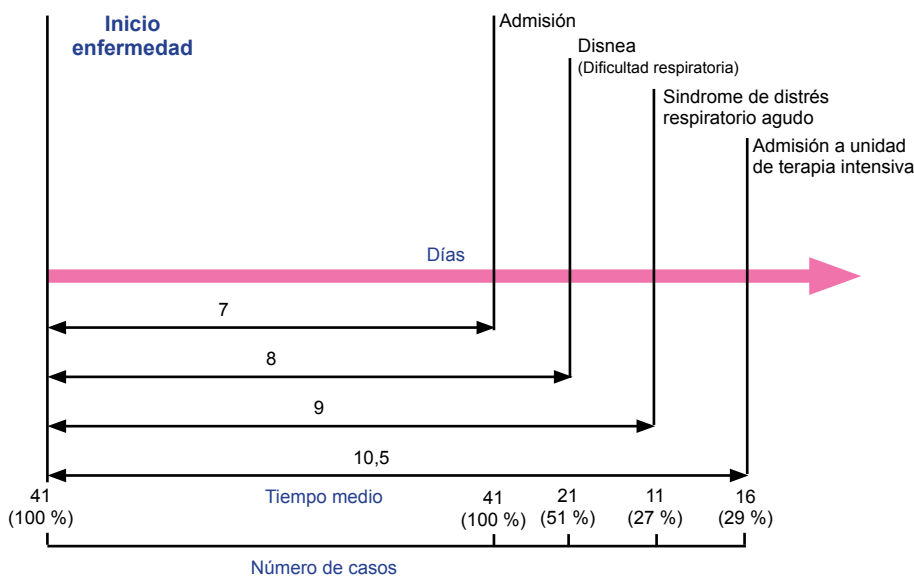


Figura 2. Cronología de los casos de SARS-CoV-2 después del inicio de la enfermedad. Fuente: Adaptado de [36].

Por estas razones se requiere realizar pruebas sistemáticas para el diagnóstico de SARS-CoV-2 en pacientes con eventos neurológicos agudos durante la pandemia [46, 47, 48].

Otro de los aspectos de presentación clínica a tomar en cuenta son los eventos cardiovasculares que se han asociado con COVID-19. Estos incluyen lesión del miocardio, especialmente en pacientes con infecciones graves, tales como miocarditis y miopericarditis con función sistólica reducida, al igual que arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y diagnóstico erróneo de síndrome coronario agudo. Por otra parte, ha habido en un importante número de pacientes cansancio al mínimo esfuerzo y registro simultáneo de hipotensión arterial asociada a estados de “pérdida de fuerza” [49, 50, 51].

COVID-19 se asoció con un estado de hipercoagulabilidad en un estudio de cohorte retrospectivo de China, probablemente aumentando el riesgo de eventos tromboembólicos venosos, incluida la embolia pulmonar. Por lo tanto, el dolor en el pecho debe alertar a los médicos sobre la posibilidad de COVID-19. En grupos de pacientes que ha superado la fase aguda de la enfermedad, aún en estado de carga viral indetectable, algunos desarrollan tromboembolismo pulmonar, el cual progresa con el hallazgo clínico de taquicardia inexplicable [52].

Un factor poderoso asociado tanto con el COVID-19 como con la autoinmunidad es la vitamina D. El receptor de la vitamina D tiene un papel en la activación celular innata, y los niveles bajos de vitamina D se asocian con diversas enfermedades autoinmunes. Un metaanálisis ha confirmado la asociación entre niveles bajos de vitamina D y la gravedad de COVID-19 [53, 54]. La suplementación con vitamina D se ha documentado como un elemento que actúa produciendo un efecto protector modesto contra las infecciones respiratorias agudas, sin embargo, la investigación sobre su acción de beneficio directo en el COVID-19 es escasa y lo descrito no es concluyente [55].

COVID-19 es una enfermedad heterogénea que va desde un curso asintomático hasta una insuficiencia multiorgánica. La evidencia parece sugerir que la mortalidad por COVID-19 parece estar disminuyendo; sin embargo, Europa todavía está luchando contra la tercera ola. La vacunación ha comenzado en la mayoría de los países para lograr la inmunidad colectiva de manera segura. Las secuelas de las infecciones iniciales se están reconociendo gradualmente. Las complicaciones posteriores al COVID-19 pueden manifestarse como afecciones pulmonares, cardíacas, artríticas, cutáneas y de otro tipo. Se desconoce qué proporción de estas complicaciones son reversibles [56, 57].

Un estudio de Logue y Col. [58] basado en el seguimiento de pacientes hospitalizados por un lapso entre 30 a 90 días, una vez iniciada la enfermedad describe que hay persistencia de síntomas hasta 110 días después de la enfermedad, aunque

las secuelas a más largo plazo en pacientes con seguimiento ambulatorio no se han podido caracterizar. Se estudiaron 234 participantes con diagnóstico de COVID-19, de los cuales 17 (7,5 %) tenían una edad media de 48 años con un rango entre los 18 y 94 años. El 57,1 % de los pacientes (101) fueron mujeres. En total, 11 (6,2 %) eran asintomáticos, 150 (84,7 %) eran pacientes ambulatorios con enfermedad leve y 16 (9,0 %) tenían enfermedad moderada o grave que requirió hospitalización. La hipertensión fue la comorbilidad más común en todo el grupo. Se aplicó una encuesta en un rango de seguimiento 31 y 300 días luego del inicio de la enfermedad, con una mediana de 169 días. Entre los participantes con COVID-19, informaron síntomas persistentes 17 de 64 pacientes (26,6 %) entre los 18 a 39 años, 25 de 83 pacientes (30,1 %) en el rango etario entre 40 a 64 años y 13 de 30 pacientes (43,3 %) con edades superiores a los 65 años. En general, 49 de 150 fueron pacientes ambulatorios (32,7 %), 5 de 16 pacientes hospitalizados (31,3 %) y 1 de 21 participantes sanos (4,8 %) en el grupo de control informaron al menos 1 síntoma persistente. De 31 pacientes con hipertensión o diabetes, 11 (35,5 %) experimentaron síntomas continuos. La fatiga ha sido uno de los síntomas persistentes más declarado en pacientes post-Covid-19, en este estudio solo se encontró en el 14 % de los pacientes, así como la pérdida del sentido del olfato o del gusto en 24 pacientes, para el 13,6 % de la frecuencia. Esta investigación, aunque valiosa, está limitada por el número total de pacientes incluidos en ella; sin embargo, muestra en sus resultados una orientación que no solo confirma, sino que orienta a advertir la probabilidad de aparición de elementos de expresión clínica una vez superada la fase aguda de esta patología y que definitivamente deben ser atribuidos a su curso o evolución natural en una fase secundaria [58].

La probabilidad de desarrollar enfermedades autoinmunes y reumáticas en los sobrevivientes de COVID-19 es un gran problema. Es de vital importancia identificar oportunamente a los sujetos con manifestaciones autoinmunes y reumáticas. La infección aguda por SARS-CoV-2 puede desenmascarar afecciones reumáticas no diagnosticadas previamente y precipitar una enfermedad *de novo*. Las afecciones pueden persistir después de la resolución de la infección. Se ha postulado que varias infecciones virales inducen autoinmunidad, incluidos el parvovirus B19, el virus de Epstein-Barr (VEB), el citomegalovirus (CMV), el virus del herpes-6, el HTLV-1, el virus de la hepatitis A y C y el virus de la rubéola [59].

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 induce la activación de diferentes aspectos del sistema inmunológico. Puede activar vías dependientes de la interleucina-6 (IL-6), lo que conduce a la tormenta de citocinas y síndromes de activación de macrófagos [57, 58]. Igualmente, puede alterar la señalización

del interferón y afectar la presentación de antígenos [60]. La trombosis es una parte integral de COVID-19. Por el contrario, el beneficio en la mortalidad de la heparina en COVID-19 parece extenderse más allá de las propiedades anticoagulantes convencionales [61].

Las complicaciones descritas asociadas a COVID-19 son las siguientes:

- a. Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): considerada la complicación más grave que puede aparecer tras el inicio de la disnea. En los casos de curso grave y crítico, el tiempo entre el inicio de la enfermedad hasta que se presenta disnea es de 5 días, distan 7 días en quienes requieren hospitalización, y entre el inicio de la enfermedad hasta presentar SDRA, 8 días [62].
- b. Cardíacas: arritmias, lesión cardíaca aguda, shock y cardiomiopatía [63].
- c. Tromboembólicas: tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro vascular, que aparece incluso en menores de 50 años sin factores de riesgo [64, 65].
- d. Respuesta inflamatoria excesiva: similar al síndrome de liberación de citoquinas con fiebre persistente, elevación de marcadores inflamatorios, como el dímero D y la ferritina, y también elevación de las citoquinas proinflamatorias. Esta fase está directamente relacionada con los casos que pasan a un estado crítico y que finalmente fallecen [66, 67].

4. Aspectos fisiopatológicos

Los primeros estudios anatomopatológicos realizados en el continente americano fueron informados a partir de dos autopsias completas de individuos positivos para el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que fallecieron en Oklahoma, Estados Unidos, en marzo de 2020. El diagnóstico de COVID-19 se confirmó mediante pruebas de RT-PCR en hisopos post mortem. Se correspondían con un hombre obeso de 77 años con antecedentes de hipertensión, esplenectomía y 6 días de fiebre y escalofríos, el cual murió mientras lo transportaban para recibir atención médica. Dio positivo para SARS-CoV-2 en frotis nasofaríngeos y parenquimatosos pulmonares post mortem. La autopsia reveló daño alveolar difuso e inflamación crónica, así como edema en la mucosa bronquial. El otro caso se trató de un hombre obeso de 42 años pero con antecedentes de distrofia miotónica, quien desarrolló un cuadro clínico de dolor abdominal seguido de fiebre, dificultad para respirar y tos. El frotis nasofaríngeo post mortem fue positivo para SARS-CoV-2; sin embargo, en este caso los hisopados de parénquima pulmonar fueron negativos. La autopsia mostró bronconeumonía aguda sin evidencia de

broncoaspiración. Ninguna autopsia reveló inclusiones virales, taponamiento de moco en las vías respiratorias, eosinófilos o miocarditis. Los hallazgos de la autopsia, como el daño alveolar difuso y la inflamación de las vías respiratorias, reflejan una verdadera patología relacionada con el virus, mientras que otros elementos se consideraron como procesos superpuestos o no relacionados [68].

En la patogénesis del SARS-CoV-2 se ha establecido que se puede diseminar ampliamente en el revestimiento epitelial del tracto respiratorio, el tracto digestivo, los túbulos contorneados distales del riñón, las glándulas sudoríparas de la piel y el epitelio testicular, incluidas las espermatogonias, así como a las células de Sertoli-Leydig. También se ha descubierto que, además de la transmisión respiratoria, el virus también podría transmitirse a través de las heces, la orina y la piel. Los nuevos hallazgos también han requerido nuevas formas de prevenir la transmisión de enfermedades. Se han publicado muchos estudios sobre epidemiología y características clínicas de COVID-19, pero los datos sobre cambios patológicos en diferentes órganos aún son escasos [69].

4.1 Cambios histopatológicos en el sistema respiratorio

En el tracto respiratorio superior hay síntomas leves a moderados, a diferencia en el tracto respiratorio inferior que presentan características de neumonía y terminan con alta probabilidad con insuficiencia orgánica. En presencia de comorbilidades como hipertensión, enfermedad renal crónica, apnea obstructiva del sueño y enfermedades metabólicas como diabetes y obesidad, la gravedad aumenta y los cambios patológicos pueden incluso variar entre el pulmón derecho y el izquierdo. Macroscópicamente, los pulmones aparecen con cambios de congestión, con presencia de parches de necrosis hemorrágica. Otros hallazgo incluyen alveolitis con atrofia, degeneración vacuolar, proliferación, descamación y metaplasia escamosa de células epiteliales alveolares, con presencia de monocitos y macrófagos exudativos (**Figura 3**), los cuales son características prominentes microscópicamente [70]. Puede haber presencia de exudado fibrinoso masivo, células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión virales intracitoplasmáticos y presencia de células epiteliales en la luz que sugieren los cambios necróticos que definen bronquiolitis necrotizante. Puede haber además, presencia de daño alveolar difuso (DAD), formación de membrana hialina y congestión vascular con células inflamatorias ocasionales, neumocitos dañados con desprendimiento focal y formación de células gigantes sincitiales, junto con infiltración focal de células inmunes en forma de linfocitos, monocitos y aumento de células estromales. Otras manifestaciones adicionales incluyeron hemorragias intraalveolares, formación de racimos

o tapones debido a la fibrina acumulada y restos de membrana hialina degradados en algunos de los alvéolos, con hiperplasia de neumocitos tipo II, necrosis fibrinoide de la vasculatura pequeña y abundante infiltración intraalveolar de neutrófilos, lo cual sugiere infección bacteriana agregada que a su vez es expresión de bronconeumonía. Puede haber presencia de inflamación crónica escasa y en parches, compuesta principalmente por linfocitos, junto con trombos en ramas de la arteria pulmonar y áreas focales de congestión en los capilares septales alveolares junto con lesión capilar septal con depósito de fibrina mural y luminal [71].

Hay hallazgo de edema inflamatorio en la mucosa respiratoria junto con las células T CD3 +, CD4 +, los linfocitos B CD20 + y la presencia de macrófagos CD68 + que destacan la presencia de cambios inflamatorios. Los neumocitos pueden contener el virus dentro del citoplasma y pueden mostrar nucleomegalia y nucleolos prominentes con pequeñas inclusiones citoplasmáticas basófilas y eosinófilas

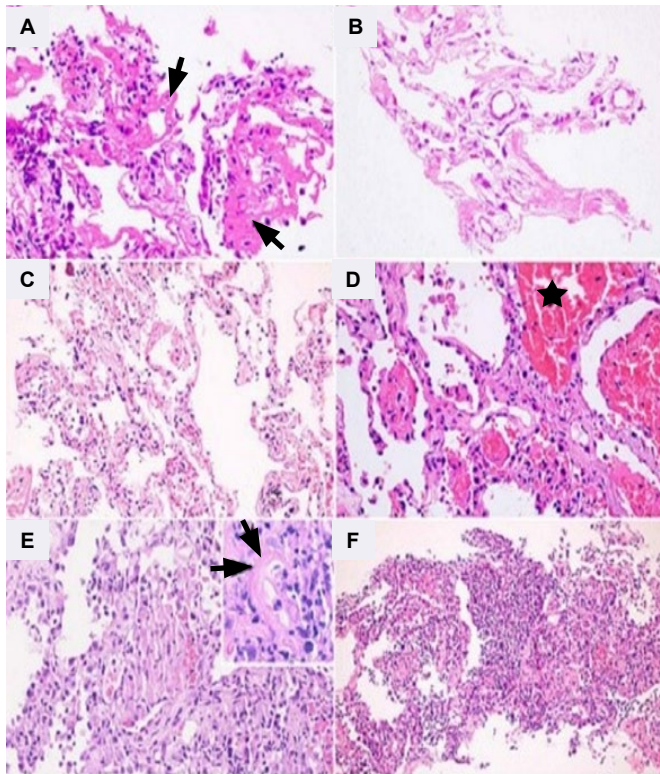


Figura 3. Cambios histopatológicos en los pulmones de pacientes con COVID-19. Todos los estadios observables. (A) Infiltración de tejido pulmonar por células inflamatorias mononucleares, junto con descañamiento del epitelio alveolar y formación de membrana hialina por proliferación de fibroblastos que pierden el núcleo en su evolución (flecha). (B) Formación de membrana hialina, sin signos de infiltrado de células inflamatorias. (C) Engrosamiento intersticial con hiperplasia del epitelio alveolar o neumocitos tipo II. (D) Glóbulos rojos presentes en la luz alveolar (asterisco) junto con la formación de tapones de fibrina. Progresión de daño alveolar difuso. (E) Hiperplasia difusa del epitelio alveolar tipo II y presencia de necrosis vascular fibrinoide por degeneración hialina de la pared (recuadro). (F) Infiltración de células inflamatorias, predominantemente agudas por polimorfonucleares neutrófilos en la luz alveolar, indicativo de bronconeumonía. Modificado de [70].

más grandes. El examen ultraestructural puede revelar más detalles sobre las partículas virales. Los neumocitos de tipo II albergan numerosos autofagosomas, caracterizados por dobles membranas y presencia de orgánulos en el citoplasma [72].

4.2 Cambios histopatológicos en el sistema urinario con énfasis renal

Se encuentra que la ACE-2 está regulada al alza en pacientes con COVID-19 y la inmunotinción con anticuerpo de nucleoproteína SARS-CoV-2 es positiva en los túbulos. Además de la virulencia directa del SARS-CoV-2, los factores que contribuyen a la lesión renal aguda (del inglés Acute Kidney Injury, AKI) incluyen hipoxia sistémica, coagulación anormal y posible rhabdomiólisis relacionada con el fármaco o la hiperventilación. En algunos pacientes, se observa que los cilindros pigmentados se asocian con niveles altos de creatina fosfoquinasa que posiblemente representen rhabdomiólisis [73, 74].

Clínicamente, la incidencia de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) en COVID-19 varía del 0,9 al 29 % con proteinuria de nueva aparición. Los cambios microscópicos en el adulto pueden variar desde lesión difusa del túbulo proximal con pérdida del ribete en cepillo, degeneración vacuolar no isométrica, hasta incluso una necrosis franca. Otros cambios observados son células endoteliales glomerulares inflamadas con pequeña cantidad de exudado proteico en la cavidad y presencia de trombos en los capilares, edema de células epiteliales tubulares, degeneración vacuolar (Figura 4), con edema celular ocasional y expansión edematosa de los espacios intersticiales en los túbulos colectores distales y los conductos colectores. Se puede encontrar asimismo fibrosis inespecífica junto con infiltrados linfocíticos debajo de la cápsula renal. La ausencia de hemorragia intersticial o vasculitis diferencia este tipo de lesión tisular de otros factores causales como el virus Hanta o la lesión por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Puede haber presencia de agregados de eritrocitos prominentes, obstruyendo la luz de los capilares, sin material plaquetario o fibrinoide, con ocasionales gránulos de hemosiderina y cilindros pigmentados. El examen con microscopio electrónico (ME) muestra grupos de partículas virales con picos distintivos en el epitelio tubular y los podocitos [72].

4.3 Cambios histopatológicos en el sistema digestivo hepatoiliar

Aunque no se han informado muchos cambios microscópicos del tejido hepático en COVID-19, las lesiones hepáticas no pueden ignorarse ya que los receptores ACE-2 también se han detectado en el sistema hepatoiliar donde el 59 % de los colangiocitos mostraron una mayor expresión

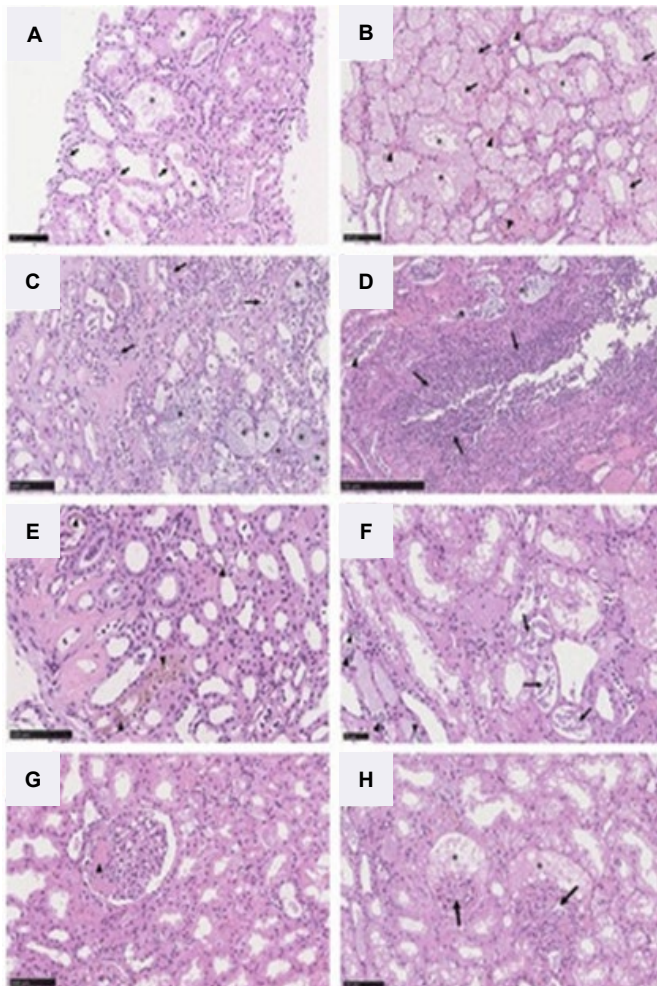


Figura 4. Cambios histopatológicos en los riñones de pacientes con COVID-19 (A) El epitelio de los túbulos contorneados proximales muestra disminución o pérdida del ribete en cepillo. (B) Las células epiteliales tubulares muestran degeneración hidrópica o vacuolar por acumulación de líquidos intracitoplasmáticos (flechas), lo que lleva a la acumulación de detritos necróticos en la luz (puntos). Capilares peritubulares bloqueados debido a agregados eritrocíticos (puntas de flecha) que condicionan la necrosis tubular aguda. (C, D) Las células inflamatorias (punta de flecha) infiltran los túbulos y la arteria arcuata o arqueada (flechas), también se observan focos bacterianos en proliferación (puntos). (E, F) Depósito tubular de gránulos de hemosiderina por hemólisis intratisular, depósitos de calcio (punta de flecha). (G, H) Los glomerulos muestran contracción isquémica con aumento del espacio de Bowman (flechas) y trombos de fibrina (punta de flecha). El espacio de Bowman muestra la presencia de plasma acumulado filtrado; hematoxilina y eosina. Barras = (F) 50 μ m. (A - C, E, G, H) 100 μ m y (D) 250 μ m. Modificado de [72].

de la superficie celular del receptor ACE-2, en comparación con los hepatocitos, los cuales los expresaron en el 2,6 % de los casos [74]. Teniendo en cuenta el hecho de que los colangiocitos expresaron ACE-2 de la misma manera que las células alveolares de tipo 2, existen muchas posibilidades de que el hígado sea un objetivo potencial para el SARS-CoV-2. Además, el uso concomitante de medicamentos también tiene efecto sobre el sistema hepatobiliar. La lesión hepática ocurre principalmente en personas con una enfermedad de moderada a grave [75].

En el estudio de microscopía óptica se ha observado degeneración de las células hepáticas y necrosis focal además de la presencia de algunos tapones biliares en el conducto biliar pequeño. Aunque las células endoteliales muestran expresión positiva de ACE-2, el revestimiento endotelial de los sinusoides hepáticos puede ser negativo para ACE-2 junto con las células de Kupffer y los hepatocitos. Microscópicamente, un hígado lesionado por infección por SARS-CoV-2 puede mostrar signos de cirrosis y regeneración con esteatosis macrovesicular y acumulación de glucógeno en las células hepáticas junto con infiltración linfocítica atípica en el tracto portal (**Figura 5**). También se ha observado dilatación sinusoidal en zona 3, infiltración linfocítica leve y necrosis hepática parcheada en el área de la tríada portal y áreas centrolobulillares [76].

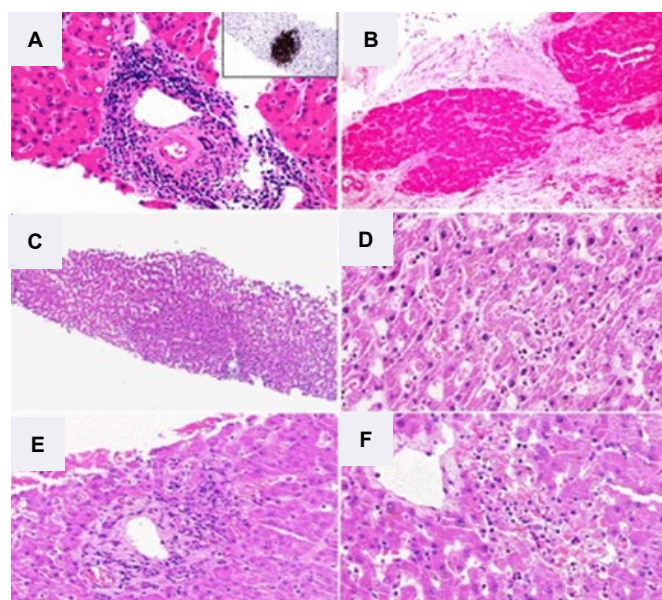


Figura 5. (A) Hepatocitos que muestran núcleos con acumulación de glucógeno por el fenómeno de “degeneración glucogénica” y linfocitos atípicos que infiltran densamente el espacio porta y muestran positividad para CD20 (recuadro). También se ha observado una densa infiltración portal por pequeños linfocitos atípicos, con positividad inmunohistoquímica para CD20, como expresión de Linfocitos B activados y núcleos glucogenados focales en los hepatocitos. (B) Nódulos hepáticos en forma de islas que muestran fibrosis entre si indicativo de cirrosis en evolución. (C) Dilatación leve de sinusoides hepáticos con aumento de la infiltración linfocítica. (D) Vista de mayor aumento que muestra linfocitos sinusoidales. (E, F) Las áreas periportal y centrolobulillar muestran necrosis, indicativa de lesión. Modificada de: [70].

4.4 Cambios histopatológicos en otras partes del sistema digestivo (tracto gastrointestinal)

Los síntomas gastrointestinales comunes que presentaron los pacientes COVID-19 positivos fueron diarrea, disminución del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal y sangrado gastrointestinal durante el inicio y posterior hospitalización. Hay evidencias de estenosis del intestino delgado y dilatación segmentaria junto con diversos grados de degeneración, necrosis y desprendimiento en la mucosa gastrointestinal. El

tejido gástrico puede mostrar degeneración epitelial, necrosis y desprendimiento de la mucosa con presencia de pequeños vasos sanguíneos dilatados y congestionados en la lámina propia y submucosa junto con infiltración de linfocitos, monocitos y células plasmáticas. El páncreas endocrino presenta evidencia de degradación tisular. Sin embargo, las células epiteliales de la mucosa del tracto gastrointestinal pueden ser aparentemente normales con infiltrados inflamatorios ocasionales [77].

4.5 Cambios histopatológicos en el sistema cardiovascular

4.5.1 Patología cardíaca

Siendo las infecciones virales una de las causas más comunes de miocarditis infecciosa, no se puede descartar la afectación cardíaca por SARS-CoV-2. La biopsia endomiocárdica de un paciente COVID-19 de 69 años de edad, que murió de choque séptico, mostró inflamación miocárdica de bajo grado y partículas virales en las células intersticiales del miocardio, pero no en los cardiomiocitos ni en las células endoteliales. Sin embargo, la participación de los cardiomiocitos no puede descartarse, ya que hay informes de cardiomiocitos hipertrofiados junto con los infiltrados inflamatorios, edema focal, hiperplasia intersticial, fibrosis, degeneración, necrosis y signos de miocarditis linfocítica. Además de los cambios ultraestructurales como la degeneración hidrópica de las fibras del miocardio, el miocardio también muestra la presencia de células T CD4 junto con otros infiltrados inflamatorios. Sin embargo, no se puede descartar morbilidad preexistente como hipertrofia miocárdica asociada a hipertensión y lesión isquémica pasada [78, 79].

La biopsia endomiocárdica de corazón no isquémico mostró endocarditis e inflamación del tejido intersticial y se han observado partículas virales en células intersticiales con membrana celular dañada, pero los miocitos eran aparentemente normales sin partículas virales. Las partículas virales pueden estar ausentes, mientras que otros signos de inflamación pueden estar presentes dentro del tejido cardíaco como la infiltración de leucocitos y la presencia de células T CD4 + 22, 23, lo que indica una lesión indirecta a las células por el virus [80].

4.5.2 Vasos sanguíneos

Debido a la presencia del receptor ACE-2 en las células endoteliales vasculares, estas son un blanco fácil para el virus SARS-CoV-2 [72]. Los estudios muestran la presencia de inclusiones virales junto con células inflamatorias y cuerpos apoptóticos en las células endoteliales [79]. Existen evidencias de cambios edematosos en capilares alveolares y pequeños vasos con presencia de trombos de fibrina, neutrófilos y

megacariocitos CD61+. Los hallazgos histológicos en la erupción cutánea papulovesicular purpúrica mostraron una densa infiltración linfocítica perivascular alrededor de los vasos sanguíneos inflamados con extravasación de glóbulos rojos. Mientras que la biopsia por sacabocados de un caso mostró células endoteliales globulosas en un infiltrado linfoplasmocitario rodeado de vénulas sin trombos intraluminales [81].

4.6 Cambios histopatológicos en el sistema nervioso

Se ha informado con frecuencia síntomas neurológicos en COVID-19; sin embargo, los estudios histopatológicos que investigaron las lesiones del sistema nervioso central (SNC) son actualmente muy limitados. Los mareos y el dolor de cabeza fueron las manifestaciones más comunes del SNC, mientras que el deterioro del gusto y el olfato fueron los síntomas más comunes del sistema nervioso periférico [82]. Los síntomas de ictus, encefalopatía aguda, convulsiones, ataxia o desmielinización nerviosa fueron presentaciones neurológicas ocasionales en algunos pacientes. Con base en el análisis del espectro de síntomas neurológicos, se han propuesto posibles rutas de entrada al SNC para el virus SARS-CoV-2 a través de la ruta hematogena al romper la barrera hematoencefálica o la diseminación neuronal retrógrada que involucra los nervios olfatorios. La ruta olfativa de entrada viral en el SNC se mostró en modelos de ratón de SARS-CoV-1 y MERS-CoV que también mostraron lesiones cerebrales generalizadas después de la inoculación olfativa del virus; sin embargo, en la actualidad no se dispone específicamente de dicha evidencia para el SARS-CoV-2 [83]. Un estudio reciente de examen post mortem en pacientes con COVID-19 que presentaban síntomas neurológicos mostró lesiones cerebrales generalizadas. El tejido cerebral de la autopsia mostró signos de lesión isquémica hipóxica aguda como hiperemia, edema y degeneración neuronal [84]. Las exploraciones de neuroimagen (TC y RM) para pacientes con COVID-19 que presentaban síntomas neurológicos agudos mostraron signos de isquemia y/o hemorragia, y aumento de la materia gris cortical/subcortical y de los tractos de fibras. Se detectó ARN del SARS-CoV-2 en el tejido cerebral y el líquido cefalorraquídeo de algunos pacientes con autopsia de COVID-19 que habían presentado síntomas neurológicos [85, 86, 87].

4.7 Cambios histopatológicos en el sistema genital testicular

Se ha encontrado evidencia entre la asociación de la familia de los coronavirus y la orquitis en humanos. ACE-2 está presente en túbulos seminíferos, células de Leydig, células de Sertoli y espermatogonias. La unión del virus con las células testiculares que expresan los receptores ACE-2 no

solo daña el tejido testicular, sino también forma una posible casa segura para el virus. Estos semilleros ocultos del virus pueden constituir una causa importante de infertilidad en todo el mundo [88]. Los estudios muestran que las células de Sertoli son más susceptibles que las células germinales, ya que más del 90 % de las células de Sertoli expresan receptores ACE-2. Además, las células madre de las espermatogonias muestran una mayor expresión de TMPRSS2 pero una menor expresión de ACE-2, mientras que las células de Sertoli muestran una mayor expresión de ACE-2 pero una menor expresión de TMPRSS2, lo que sugiere el papel mutuo de las espermatogonias y las células somáticas o las células de Sertoli para la invasión del virus [89].

Todos los testículos infectados con SARS muestran hallazgos histológicos con una extensa destrucción de células germinales y una disminución de la espermatogénesis en los túbulos seminíferos. La membrana basal se engrosa con fibrosis peritubular junto con infiltración de leucocitos y congestión vascular en el tejido intersticial. Las células de Sertoli muestran edema acentuado, vacuolización y rarefacción citoplasmática. Uno de los fenómenos evidentes en el testículo COVID-19 es la infiltración de leucocitos. Estas células podrían afectar la función de las células de Leydig y podrían ser responsables de la disminución de la producción de testosterona. Estas células infiltradas, especialmente los linfocitos y los histiocitos, también dañan la barrera hemato-testicular y destruyen directamente los túbulos seminíferos (Figura 6). Al igual que otros virus como el VIH, las paperas y el virus de la hepatitis B, el SARS-CoV-2 también puede provocar la activación de citocinas inflamatorias, que pueden potenciar la respuesta autoinmune. Pueden causar orquitis por varios mecanismos, lo que puede resultar en daño testicular que conduce a infertilidad y esterilidad, con aumento de las posibilidades de tumores testiculares [90].

4.8 Cambios histopatológicos en piel

El virus llega a la piel a través de los vasos sanguíneos. Dado que el endotelio expresa abundantemente ACE-2 puede unirse fácilmente a la proteína de pico viral y facilitar la invasión viral en el tejido de la piel iniciando así la patogénesis. La respuesta inflamatoria causada por la invasión viral conduce a infiltrados de células inflamatorias, dando la característica patológica de vasculitis. La respuesta inmune conduce a la activación de las células de Langerhans provocando una cascada de reacciones. Con las manifestaciones comunes habituales en los casos positivos de COVID-19, las manifestaciones dermatológicas pueden pasar desapercibidas y una persona puede ser una fuente de infección. Como cualquier otra infección viral, las manifestaciones cutáneas de una persona COVID-19 positiva también pueden mostrar signos de erupción eritematosa, dermatitis, urticaria, vesículas parecidas a la varicela, erupción

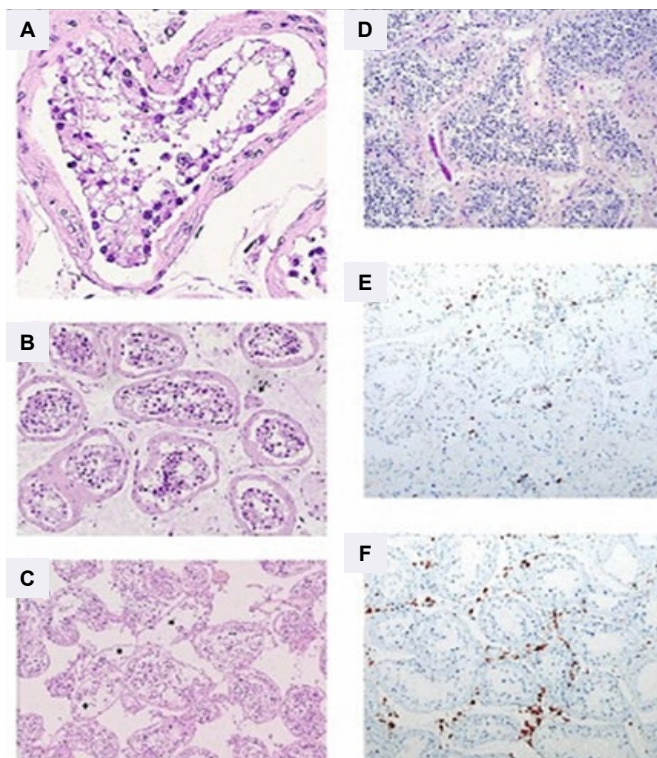


Figura 6. Cambios histopatológicos observados en testículos de pacientes con COVID-19. (A, B) Células de Sertoli edematosas y descamadas con vacuolas junto con espermatogénesis reducida y células de Leydig dispersas en el intersticio por edema acentuado (flecha). (C) Las células tubulares muestran desprendimiento en el lumen (puntos) indicativo de lesión. Hay un edema intersticial marcado. (D) Testículo no COVID con enfermedad prolongada que muestra edema intersticial con infiltración de células inflamatorias. (E) Hallazgos inmunohistoquímicos que muestran linfocitos T positivos para CD3 e histiocitos positivos para (F) CD68. Modificado de [93].

papulovesicular purpúrica que incluso puede ser dolorosa, ulceraciones en las yemas de los dedos de las manos y los pies, exantemas maculares o maculo-papulares, lesiones de livedo reticularis, manifestación de petequias, entre otras lesiones. La mayoría de las lesiones cutáneas cicatrizan sin ningún signo residual. El conocimiento de las manifestaciones cutáneas puede ayudar en el diagnóstico temprano de un paciente asintomático con COVID-19 (Figura 7) [91, 92].

En la epidermis de la piel, la expresión de ACE-2 se observa en el estrato basal. La expresión de ACE-2 también se ha identificado en las células del músculo liso de la piel que se ubican alrededor del folículo piloso. Aunque no es muy fuerte, el citoplasma de las células de las glándulas sebáceas también expresa ACE-2 junto con su fuerte expresión en las células de las glándulas ecrinas. Infiltración linfoplasmocitaria también se ha observado alrededor de los vasos sanguíneos con extravasación de células rojas de la sangre y presencia de trombos intraluminales [93].

Conclusiones

La COVID-19 ha demostrado ser una enfermedad

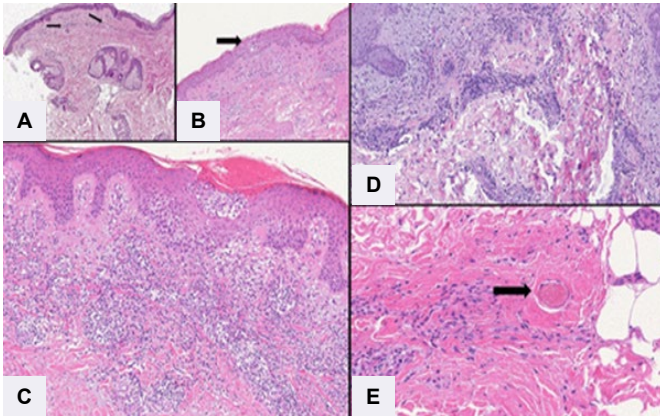


Figura 7. Cambios histopatológicos en la piel de pacientes con COVID-19. (A) Flecha que muestra los vasos sanguíneos telangiectásicos, es decir, proliferados en redes irregulares en la erupción exantemática temprana. (B) Epidermis (flecha) que muestra grupos de células de Langerhans en la fase posterior del exantema. La dermis superficial también muestra infiltración perivascular de linfocitos. (C) Un grupo intraepidérmico de células de Langerhans visto en una erupción pápulo-vesicular. (D) Característica micrográfica o en mapeado en una erupción máculo-papular. (E) Trombosis capilar (flecha) junto con hemorragia difusa en un exantema. Modificado de [81].

heterogénea de curso variable, desde una presentación asintomática o cuadro gripal leve con fiebre, congestión y cefalea, hasta complicaciones respiratorias o tromboembólicas severas. Aunque aumentan exponencialmente el desarrollo de nuevas líneas de investigación para estudiar esta entidad, es aún difícil predecir su comportamiento ya que con cierta regularidad se describen nuevas cepas con transmisibilidad y características clínicas diferentes. Hoy sabemos mucho más que hace un año cuando se declaró el inicio de la pandemia, pero sin duda aún queda un largo camino por recorrer en cuanto a prevención, tratamiento y consecuencias a largo plazo, no solo médicas sino también sociales de la COVID-19.

Referencias

- [1] Esparza J. COVID-19: Una pandemia en pleno desarrollo. *Gaceta Médica de Caracas* **128** (1), 5-11 (2020).
- [2] Organización Mundial de la Salud. *La OMS declara que el nuevo brote de coronavirus es una emergencia de salud pública de importancia internacional*. Portal OPS/OMS. (30/01/2020) Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15706:statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-2005-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-2019-ncov&Itemid=1926&lang=es#:~:text=Ginebra%2F%20Washington%2C%2030%20de%20enero,de%20salud%20p%C3%ABblica%20de%20importancia.
- [3] Organización Mundial de la Salud. *La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia*. (11/03/2020). Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia#:~:text=Ginebra%2C%2011%20de%20marzo%20de,puede%20caracterizarse%20como%20una%20pandemia>.
- [4] López-Loyo, E.S. Covid-19: tratando de identificar las características de la pandemia en Venezuela. En: *Estudios jurídicos sobre la Pandemia del Covid-19*. Academia Nacional de Ciencias Políticas y Sociales. Serie Estudios 123 (Coord.) Brewer Carías, A. y Romero Muci, H. (Editorial Jurídica Venezolana Internacional, 2020) pp.593-579.
- [5] Organización Panamericana de la Salud. *Actualización Epidemiológica: Nuevo coronavirus (COVID-19)* (14/02/2020). Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51893>.
- [6] Ma, J., Qi, X., Chen, H., et al. COVID-19 patients in earlier stages exhaled millions of SARS-CoV-2 per hour. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Aug 28;ciaa1283. doi: 10.1093/cid/ciaa1283.
- [7] Xu, C., Wu, C., y Yao, M. Fluorescent bioaerosol particles resulting from human occupancy with and without respirators. *Aerosoles Air Qual. Res.* **17**, 198-208 (2017). doi: 10.4209/aaqr.2016.09.0400.
- [8] Yuan, Liu, Zhi, Ning, Yu, Chen, et al. Aerodynamic characteristics and RNA concentration of SARS-CoV-2 aerosol in Wuhan hospitals during COVID-19 outbreak. *bioRxiv* 2020.03.08.982637. doi.org/10.1101/2020.03.08.982637.
- [9] Milton, D. A rosetta stone for understanding infectious drops and aerosols. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* (17/09/2020). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706376/>.
- [10] Smereka, J., Ruetzler, K., Szarpak, L., et al. Role of mask/respirator protection against SARS-CoV-2. *Anesth. Analg.* **131** (1), e33-e34 (2020). doi: 10.1213/ANE.0000000000004873.
- [11] Cyranoski, D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature* **579** (7797), 18-19 (2020). doi: 10.1038/d41586-020-00548-w. PMID: 32127703.
- [12] Saif, L.J. *Animal coronavirus: lessons for SARS*. National Academies Press (USA) 2004. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>.
- [13] Mondelli, M.U., Colaneri, M., Seminari, E.M., et al. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. *Lancet Infect Dis.* 29/09/2020. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30678-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30678-2/abstract).
- [14] WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. 09/07/2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.

- [15] Zeng, L., Xia, S., Yuan, W., *et al.* Neonatal early-onset infection with sars-cov-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* **174** (7), 722–725 (2020). doi: 10.1001 / jamapediatrics.2020.0878.
- [16] Facchetti, F., Bugatti, M., Drera, E., *et al.* SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of placenta. *EBioMedicine.* 01/09/2020. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(20\)30327-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30327-3/abstract).
- [17] Pique-Regi, R., Romero, R., Tarca, A.L., Luca, F., *et al.* Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *bioRxiv* 2020 Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.101485v1>.
- [18] Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1708-1720 (2020). doi: 10.1056/NEJMoa200203228/02/2020.
- [19] Lauer, S.A., Grantz, K.H., Bi, Q., *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* **172** (9), 577-582 (2020). doi: 10.7326/M20-0504. Epub 2020 Mar 10.
- [20] McAloon, C., Collins, Á. Hunt, K., *et al.* Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open* **10** (8), e03965 (2020). Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/8/e039652>.
- [21] World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 28/02/2020 Consultado: 17/03/21. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- [22] National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 18/12/2020. Consultado: 17/03/21. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>.
- [23] Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* **27**, 601–615 (2021). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
- [24] Li, Q., Guan, X., Wu, P., *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **382** (13), 1199-1207 (2020).
- [25] Traini, M.C., Caponi, C., Ferrari, R. y Vittorio De Socio, G. A study of SARS-CoV-2 evolution in Italy: from early days to secondary effects after social distancing. *medRxiv* 01/04/2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20055392v1>.
- [26] Riccardo, F., Ajelli, M., Xanthi, D., Andrianou, A., Antonino Bella, A., Del Manso, M., *et al.* Epidemiological characteristics of COVID-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic. *medRxiv* 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20056861v1>.
- [27] Huang, L.L., Shen, S.P., Yu, P., *et al.* Dynamic basic reproduction number based evaluation for current prevention and control of COVID-19 outbreak in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* **41**(4), 466-469 (2020) Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20200209-00080. PMID: 32113197.
- [28] Zhang, S., Diao, M., Yu, W., *et al.* Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **93**, 201-204 (2020). doi: 0.1016/j.ijid.2020.02.033.
- [29] Liu, Y., Gayle, A.A., Wilder-Smith, A., *et al.* The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J. Travel Med.* **27** (2) taaa021 (2020). doi: [org/10.1093/jtm/taaa021](https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021).
- [30] Zou, L., Ruan, F., Huang, M., *et al.* SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N. Engl. J. Med.* **382** (12), 1177-1179 (2020). doi: 10.1056/NEJMc2001737.
- [31] Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., *et al.* Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* **20** (4), 411-412 (2020). doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
- [32] To, KK-W., Tsang, OT-Y., Leung, W-S., *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* **20**(5), 565-574 (2020). doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- [33] COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
- [34] Covid-19. Boletín Nacional. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Publicación electrónica. Consultado: 27/03/21. Disponible en: <https://covid19.patria.org.ve/estadisticas-venezuela/>.
- [35] La OMS denuncia desigualdad “grotesca” en la distribución de vacunas. *France24 horas.com.* 23/03/2021. Consultado: 26/03/2021. Disponible en: <https://www.france24.com/es/europa/20210322-covid19-pandemia-coronavirus-oms>.
- [36] Huang, Ch., Wang, Y., Li, X., *et al.* Clinical features of

- patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395** (10223), 497-506 (2020). doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [37] Li, R., Pei, S., Chen, B., *et al.* Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science* **368** (6490), 489-493 (2020). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179701/>.
- [38] Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., *et al.* (Grupo de expertos en tratamiento médico de China para Covid-19) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **382** (18), 1708-1720 (2020). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>.
- [39] Zhang, J.J., Dong, X., Cao, Y.Y., *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China, *Allergy* **75** (7), 1730-1741 (2020). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14238>.
- [40] Song Y., Liu, P., Shi, X.L., *et al.* SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut* 2020; gutjnl-2020-320891. Disponible en: <https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32139552/SARS-CoV-2-induced-diarrhoea-as-onset-symptom-in-patient-with-COVID-19>.
- [41] Li, Y.C., Bai, W.Z., Hashikawa, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* **92** (6), 552-555 (2020). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104915/>.
- [42] Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: A cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis.* **71** (15), 889-890 (2020). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215618/>.
- [43] Temmel, A.F., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., *et al.* Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* **128**, 635-641 (2002) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12049556/>.
- [44] Izquierdo-Domínguez, A., Rojas-Lechuga, M.J., Mullol, J., Alobid, I. Olfactory dysfunction during COVID-19 pandemic. *Medicina Clínica*, **155** (9), 403-408 (2020).
- [45] Mao, L., Wang, M., Chen, S., *et al.* neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study SSRN 3544840. 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>.
- [46] Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., *et al.* COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 296(2), E119-E120 82020). doi: 10.1148 / radiol.2020201187 pmid: 32228363.
- [47] Li, Y., Wang, M., Zhou, Y., *et al.* Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study. SSRN *Electronic Journal* Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/340154622_Acute_Cerebrovascular_Disease_Following_COVID-19_A_Single_Center_Retrospective_Observational_Study.
- [48] Yang, X., Yu, Y., Xu, J., *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* **8** (5), 475-481 (2020). doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med.* **8** (4), e26 (2020). PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
- [49] Bonow, R.O., Fonarow, G.C., O'Gara, P.T. *et al.* Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol* **5** (7), 751-753 (2020). doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105. pmid: 32219362.
- [50] Inciardi, R.M., Lupi, L., Zacccone, G., *et al.* Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* **5** (7), 819-824 (2020). doi: 10.1001 / jamacardio.2020.1096 pmid: 32219357.
- [51] Driggin, E., Madhavan, M.V., Bikdeli, B., *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* **75** (18), 2352-2371 (2020), doi: 10.1016 / j.jacc.2020.03.031 pmid: 32201335.
- [52] Wang, D., Hu, B., Hu, C., *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **323** (11), 1061-1069 (2020). doi:10.1001/jama.2020.1585.
- [53] Yamamoto, E., Jørgensen, T.N Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity. *J. Autoimmun.* **100**, 7-16 (2019). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30853311/>.
- [54] Pereira, M., Dantas-Damascena, A., Galvão-Azevedo, L.M., *et al.* Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **4**, 1-9 (2020). doi: 10.1080/10408398.2020.1841090.
- [55] Vimalaswaran, K.S., Forouhi, N.G., Khunti, K. Vitamin D and covid-19. Benefits are possible but evidence is sparse, indirect, and inconclusive. *BMJ* 372, n544 (2021). doi. org/10.1136/bmj.n544.
- [56] Novelli, L., Motta, F., De Santis, M., *et al.* The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature.

- J. Autoimmun.* **117**, 102592 (2021). doi: 10.1016/j.jaut.2020.102592.
- [57] Davido, B., Seang, S., Tubiana, R., *et al.* Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin. Microbiol. Infect.* **26**, 1448-1449 (2020). doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.028.
- [58] Logue, J.K., Franko, N.M., McCulloch, D.J., *et al.* Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw. Open.* **4** (2), e210830 (2021). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830.
- [59] Ehrenfeld, M., Tincani, A., Andreoli, L., *et al.* Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* **19**, 102597 (2020). doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597.
- [60] Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., *et al.* Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin. Rheumatol.* **39**, 2085-2094 (2020). doi: 10.1007/s10067-020-05190-5.
- [61] Merad, M., Martin, J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 355-362 (2020). doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
- [62] Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., *et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* **369** (6504), 718-724 (2020). doi: 10.1126/science.abc6027.
- [63] Ahmed, S., Anirvan, P. Reply to Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19: is heparin the dark horse for COVID-19? *Clin. Rheumatol.* **39** (7), 2099-2100 (2020). doi: 10.1007/s10067-020-05145-w.
- [64] Wang, D., Hu, B., Hu, C., *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **323**(11), 1061-1069 (2020). doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [65] Arentz, M., *et al.* Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State [Internet]. *JAMA* **323**(16), 1612-1614 (2020). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191259/>.
- [66] Ullah, W., Saeed, R., Sarwar, U., *et al.* COVID-19 Complicated by acute pulmonary embolism and right-sided heart failure. *Jacc Case Rep.* **2**(9), 1379-1382 (2020). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164919/>.
- [67] Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* **395** (10229), 1033-1034 (2020).
- [68] Barton, L.M., Duval, E.J., Stroberg, E., *et al.* COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am. J. Clin. Pathol.* **153** (6), 725-733 (2020). doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062.
- [69] Zhu, N., Zhangk, D., Wang, W., *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **382**, 727-733 (2020). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31978945>.
- [70] Tian, S., Xiong, Y., Liu, H., *et al.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod. Pathol.* **33**, 1007-1014 (2020). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291399>.
- [71] Magro, C., Mulvey, J.J., Berlin, D., *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* **220**, 1-13 (2020). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32299776>.
- [72] Su, H., Yang, M., Wan, C., *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* **98** (1), 219 - 227 (2020). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32327202>.
- [73] Yao, X-H., Él, Z-C., Li, T-Y., *et al.* Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res.* **30**, 541- 543 (2020). doi: 10.1038/s41422-020-0318-5.
- [74] Chai, X., Hu, L., Zhang, Y., *et al.* Specific ACE2 Expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* septiembre 2020. doi: org/10.1101/2020.02.03.931766.
- [75] Li, Y., Xiao, S-Y. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J. Med. Virol.* **92** (9), 1491-1494 (2020). doi: 10.1002/jmv.25973.
- [76] Hamming, Y.O., Timens, W., Bulthuis, M.L.C., *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* **203**, 631-637 (2004). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141377>.
- [77] Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* **158** (6), 1831-1833 (2020). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32142773>.
- [78] Fung, G., Luo, H., Qiu, Y., *et al.* Myocarditis. *Circ. Res.* **118** (3), 496-514 (2016). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846643>.
- [79] Tavazzi, G., Pellegrini, C., Maurelli, M., *et al.* Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart. Fail.* **22** (5), 911-915 (2020). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275347>.
- [80] Fox, S.E., Akmatbekov, A., Harbert, J.L., *et al.* Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The first autopsy series from New

- Orleans. *Lancet Respir. Med.* **8** (7), 681-686 (2020). doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5).
- [81] Gianotti, R., Zerbi, P., Dodiuk-Gad, R.P. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. *J. Dermatol. Sci.* **98** (2), 141-143 (2020). doi: [10.1016/j.jdermsci.2020.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.04.007).
- [82] Zubair, A.S., McAlpine, L.S., Gardin, T., *et al.* Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* **77** (8), 1018-1027 (2020). doi: [10.1001/jamaneurol.2020.2065](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065).
- [83] Salomon, I.H., Normandin, E., Bhattacharyya, S., *et al.* Neuropathological Features of COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **383**, 989-992 (2020). doi: [10.1056/NEJMc2019373](https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373).
- [84] Rimmelink, M., De Mendoca, R.D., D'Haene, N., *et al.* Unspecific *post-mortem* findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit. Care* **24**, 495 (2020). doi: [10.1101/2020.05.27.20114363](https://doi.org/10.1101/2020.05.27.20114363).
- [85] Mahammed, A., Saba, L., Vagal, A., *et al.* Imaging of neurologic disease in hospitalized patients with COVID-19: an Italian multicenter retrospective observational study. *Radiology* **972** (2), e270-e273 (2020). doi: [10.1148/radiol.2020201933](https://doi.org/10.1148/radiol.2020201933).
- [86] Zhou, L., Zhang, M., Wang, J., *et al.* Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Med. Infect. Dis.* **36**, 101642 (2020). doi: [10.1016/j.tmaid.2020.101642](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101642).
- [87] Li, M-Y., Li, L., Zhang, Y., *et al.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty* **9** (1), 45 (2020). doi: [10.1186/s40249-020-00662-x](https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x).
- [88] Wang, Z. y Xu, X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cell* **9** (4), 920 (2020). doi: [10.3390/cells9040920](https://doi.org/10.3390/cells9040920).
- [89] Song, Ci., Wang, Y., Li, W., *et al.* Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol. Reprod.* **103** (1), 4-6 (2020). doi: [10.1093/biolre/iaaa050](https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa050).
- [90] Xu, J., Qi, L., Chi, X., *et al.* Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol. Reprod.* **74** (2), 410-416 (2006) doi: [10.1095/biolreprod.105.044776](https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776).
- [91] Recalcati, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34** (5), e212-e213 (2020). doi: [10.1111/jdv.16387](https://doi.org/10.1111/jdv.16387).
- [92] Sachdeva, M., Gianotti, R., Shah, M., *et al.* Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J. Dermatol. Sci.* **98** (2), 75-81 (2020). doi: [10.1016/j.jdermsci.2020.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.04.011)
- [93] Yang M., Chen S., Huang B., Zhong, J.M., Su, H., Chen, Y.J., *et al.* Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur. Urol. Focus* **6** (5), 1124-1129 (2020). doi: [10.1016/j.euf.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009)