

---

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

### COVID-19: Patogénesis del daño multisistémico

#### *COVID-19: Pathogenesis of multisystem injury*

Álvaro Yévenes<sup>1</sup>, Lucas González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interno de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

---

#### RESUMEN

---

Sepsis se define como una infección asociada a daño orgánico a distancia distinto del sitio de infección. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos del SARS-COV-2 son más amplios que las comunes infecciones bacterianas para las cuales los mecanismos son bastante comprendidos. La infección por SARS-CoV-2 puede activar respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Sin embargo, las respuestas inflamatorias innatas incontroladas y las respuestas inmunitarias adaptativas deterioradas pueden provocar daños tisulares, tanto a nivel local como sistémico. Por otro lado, se ha estudiado en autopsia la presencia viral en distintos órganos lo que implica no solo daño a distancia como en sepsis sino también por replicación viral.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19, Betacoronavirus, Infección por coronavirus, Fisiopatología, Pandemia.

---

#### ABSTRACT

---

Sepsis is defined as an infection associated with distance organic damage other than the site of infection. However, the pathophysiological mechanisms of SARS-COV-2 are broader than common bacterial infections for which the mechanisms are well understood. SARS-CoV-2 infection can activate innate and adaptive immune responses. However, uncontrolled innate inflammatory responses and impaired adaptive immune responses can lead to damaging tissue damage, both locally and systemically. On the other hand, the viral presence in different organs has been studied at autopsy, which implies not only distant damage as in sepsis but also by viral replication.

**KEYWORDS:** COVID-19, Betacoronavirus, Coronavirus Infections, physiopathology, Pandemic.

---

## INTRODUCCIÓN

---

El 31 de diciembre de 2019, China reporta un grupo de casos de neumonía en personas expuestas a un mercado mayorista de mariscos en la ciudad de Wuhan. El 7 de enero del 2020 las autoridades chinas de salud confirman en este grupo la presencia de nuevo coronavirus, 2019-nCoV. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declara SARS-CoV-2 como agente pandémico(1). Ocho días después en Chile se declara estado de excepción constitucional de catástrofe a la fecha aún vigente.

Los coronavirus son una familia amplia de virus, que produce principalmente resfrío común. Previamente se conocían al menos dos coronavirus productores de enfermedad grave, el denominado SARS por síndrome respiratorio agudo severo y el MERS por síndrome respiratorio del medio oriente con mortalidades de 43 y 58% respectivamente (2).

Actualmente el nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2 involucra la afectación pulmonar grave como complicación más común en adultos, pero tiene complicaciones en múltiples órganos incluido el corazón. A finales de abril de 2020, médicos de Reino Unido informan sobre un grupo de niños con shock cardiovascular e hiperinflamación, emitiendo posteriormente un aviso por parte de las autoridades para informar sobre Síndrome multisistémico en niños (MIS-C)(3).

Clínicamente la enfermedad por SARS-COV-2 involucra un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por lo que podría pensarse que los mecanismos de daño son los mismos que los habitualmente conocidos para las infecciones bacterianas. Sin embargo, el concepto actual de sepsis la define como una infección asociada a daño orgánico a distancia distinto del sitio de infección(4), algo que no es propio de la enfermedad COVID-19 en el que la patogénesis del daño puede ser mediada por la replicación viral en los tejidos afectados, una respuesta inflamatoria exagerada del huésped o ambos (5). Esta revisión pretende analizar de forma general los mecanismos fisiopatológicos del daño por el nuevo virus SARS-CoV-2.

---

## EPIDEMIOLOGÍA

---

En Chile, hasta el 20 de agosto han ocurrido 440.823 casos de COVID-19, con una tasa de 2.265 por 100.000 habitantes. La mediana de edad de los infectados es de 39 años, donde el 5,5% corresponden a menores de 15 años, el 23,9% a personas de 15-29 años, el 30,5% a

personas de 30-44 años, el 29,3% a personas de 45-64 años, mientras que el 10,8% restante a adultos mayores de 65 años. Se ha hospitalizado un total de 36.879 pacientes, de los cuales destacan los antecedentes médicos de 32% hipertensión arterial y 20% diabetes. La tasa de letalidad actual es de 3,4% (6).

A nivel mundial la principal causa de hospitalización resulta de la insuficiencia respiratoria aguda, sin embargo con el aumento en el número de pacientes se ha reportado complicaciones cardiovasculares como lesión miocárdica aguda y arritmias malignas durante el curso de la enfermedad con el consecuente mayor riesgo de muerte (7). Se ha identificado que pacientes con edad avanzada y ciertas comorbilidades crónicas como factores de riesgo de muerte. Previamente estudios en animales inoculados con SARS-CoV evidenció una respuesta inmune innata mayor en adultos que en jóvenes, con un incremento de la expresión diferencial de genes asociados a inflamación mientras que la expresión de interferón beta tipo I se redujo. Por otro lado, en la inmunopatogénesis de la sepsis de pacientes adultos se ha observado defectos edad-dependientes en la función de las células T y B y un exceso de producción de citocinas tipo 2, que podría conducir a una deficiencia en el control de la replicación viral más prolongado, con su consecuente mal pronóstico clínico (5,8).

---

## CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

---

El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus, virus de ARN de sentido positivo, monocatenario con envoltura. Tiene un diámetro promedio de 140 nm(9). La información genética está codificada por casi 29000 ribonucleótidos. Este virus tiene alta homología (>85%) con un coronavirus similar a SARS de murciélago (bat-SL-CoVZC45). Este virus tiene 4 proteínas estructurales: spike, membrana, envoltura y de nucleocápside (10). La proteína spike de SARS-CoV-2 es reconocida por receptores de superficie celular, lo que permite el ingreso del virus a células; el SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II) e ingresa a las células epiteliales de la mucosa (11). El virus demora aproximadamente 96 horas en ingresar a células epiteliales respiratorias humanas y en experimentos de laboratorio han demostrado que demora unos 6 días en ingresar a líneas celulares como Vero E6 y Huh-7. SARS-CoV-2 no ataca células T, células CD4+ ni células sin receptor ECA II(12).

## DAÑO POR REPLICACIÓN VIRAL

El mecanismo de infección mediante SARS-CoV-2 (ver figura 1) es capaz de infectar células mediante la unión de la glicoproteína spike con la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II), receptor presente en varios tejidos a nivel sistémico. El receptor ECA II desempeña un papel importante en variadas funciones fisiológicas como proliferación e hipertrofia celular, respuesta inflamatoria, presión arterial y el equilibrio hídrico. Esta enzima se expresa específicamente en ciertos órganos y tejidos, lo que sugiere que desempeña un rol importante en la regulación de función renal y cardiovascular(13).

El virus afecta en primera instancia las células epiteliales respiratorias y células alveolares. Una vez en la circulación, SARS-CoV-2 se disemina vía sanguínea con potencial de daño a nivel del sistema digestivo, urogenital, sistema nervioso central y sistema circulatorio(12).

A nivel gastrointestinal, se ha evidenciado tropismo al tracto digestivo. Ácidos nucleicos virales pueden ser detectados en deposiciones de pacientes con COVID-19. Se ha evidenciado una mayor expresión de ECA II en células epiteliales de intestino proximal y distal en comparación con tejido pulmonar; además de una alta tasa de replicación viral a nivel digestivo. Todos estos datos podrían explicar la alta frecuencia de la diarrea como uno de los primeros síntomas asociados a COVID-19 en algunos pacientes. También está documentada la expresión alta y específica de ECA II en células del conducto biliar, lo que sugiere la importancia de monitorizar la función hepática en pacientes con COVID-19, especialmente los asociados a colestasia (14-17).

A nivel genitourinario, según análisis retrospectivos, se encontró que la incidencia de insuficiencia renal aguda es baja, pero de alta mortalidad (>90%) en estos pacientes. De acuerdo con el trabajo de Zhong es posible aislar ácidos nucleicos virales en orina de pacientes con SARS-CoV-2. Esta afectación renal se explicaría en parte por la alta expresión de ECA II en células tubulares renales (12,18,19).

El SARS-CoV-2 puede infectar el sistema nervioso central (SNC); con detección de ácidos nucleicos virales en líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID19. La ruta propuesta para que el virus ingrese a SNC es mediante diseminación hematológica. Sin embargo, la vía neuronal también se ha propuesto como vía de ingreso. A nivel neuronal, el virus puede viajar por el sistema nervioso mediante proteínas motoras; logrando su transporte retrógrado o anterógrado.

Los nervios olfatorios y bulbo olfatorio, son un intermediario entre epitelio nasal y SNC, lo que podría ser una importante ruta para la llegada del virus al cerebro desde la periferia.

En pacientes graves con importante compromiso respiratorio, se postula el mecanismo de migración viral desde sinapsis a nivel pulmonar vía nerviosa hasta tronco encefálico, influyendo y agravando la insuficiencia respiratoria del paciente con COVID-19. Dado que SARS-CoV-2 se une a ECA II, algunos pacientes con antecedente de hipertensión pueden tener presiones arteriales inusualmente altas, con mayor riesgo de hemorragias intracraneales (20-24).

A nivel del sistema cardiovascular, Huang reportó los primeros casos de COVID-19 donde destaca el hallazgo de pacientes con miocarditis viral. Se proponen tres mecanismos de lesión miocárdica aguda asociada a SARS-CoV-2, primero el virus infecta el corazón y causa directamente la lesión miocárdica. En segundo lugar, SARS-CoV 2 se une a receptores ECA II altamente expresados en sistema cardiovascular para causar daño miocárdico. En tercer lugar, se ha demostrado en pacientes con afectación cardíaca por SARS-CoV-2 el desequilibrio Th1/Th2 que desencadena cascada de citoquinas y lesión miocárdica (11,25,26).

## DAÑO POR RESPUESTA INFLAMATORIA

En pacientes con COVID-19 grave, pero no en pacientes con enfermedad leve, la linfopenia es una característica común, con un número drásticamente reducido de células T CD4 +, células T CD8 +, células B y células asesinas naturales (Natural Killer, NK). Así como un porcentaje reducido de monocitos, eosinófilos y basófilos (27). Además, los marcadores de agotamiento, asociados a pérdida de actividad efectora, como NKG2A, en los linfocitos citotóxicos, incluidas las células NK y las células T CD8 +, están regulados al alza en pacientes con COVID-19.

En pacientes que se han recuperado o están convalecientes, el número de linfocitos T CD4 +, linfocitos T CD8 +, linfocitos B y linfocitos NK y los marcadores de agotamiento de los linfocitos citotóxicos se normalizan. Además, se pueden detectar anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2. Los pacientes graves con frecuencia poseen una respuesta inmunoglobulina G aumentada y un título más alto de anticuerpos totales, lo que se asoció con un peor resultado (28), sugiriendo acrecentamiento de la infección mediada por anticuerpos, lo que ha sido observado previamente en el MERS, caracterizado por una mejor entrada viral

mediada por anticuerpos y la inducción de la respuesta inflamatoria grave, lo cual es de gran preocupación para el desarrollo de vacunas y terapias basadas en anticuerpos, sin embargo aún se necesitan más estudios para corroborar o descartar esta posibilidad (29).

La elevación de mediadores proinflamatorios interleuquina IL-6 e IL-1 $\beta$ , así como IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$  y TNF caracterizado como tormenta de citocinas en pacientes COVID-19 provocan daño tisular en el corazón, hígado y riñón llevando a shock (30). En el pulmón median infiltración masiva de neutrófilos y macrófagos generando daño alveolar con formación de membranas hialinas y engrosamiento difuso de la pared alveolar (31) (figura 2). También se ha observado atrofia del bazo y necrosis ganglionar.

En neumonía y síndrome distrés respiratorio agudo la IL-6 ha sido identificada como un marcador estable de mal pronóstico. Ensayos clínicos chinos con tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-6 ha mostrado ser eficaz en el manejo agudo, lo que allana el camino para el estudio de terapias dirigidas a las demás citocinas (29).

---

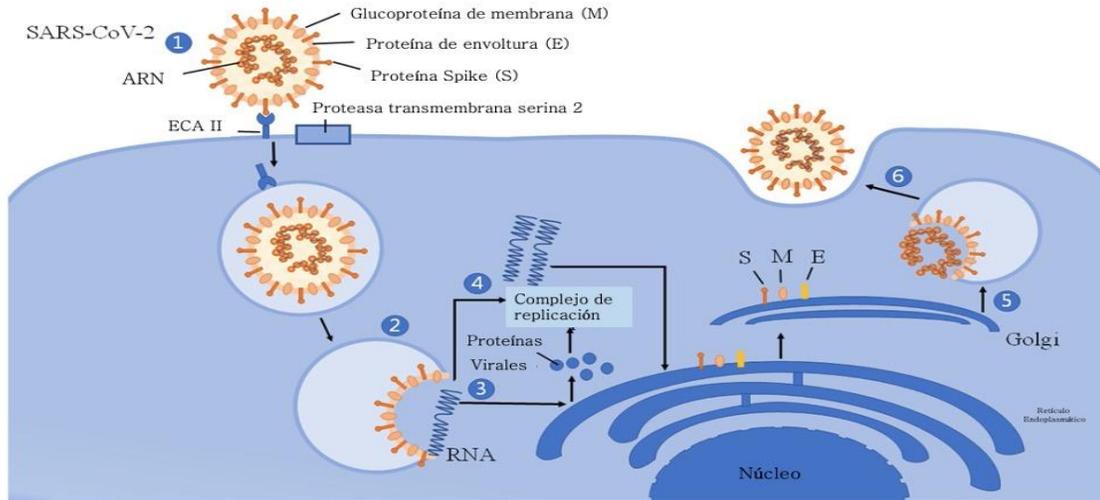
## CONCLUSIONES

---

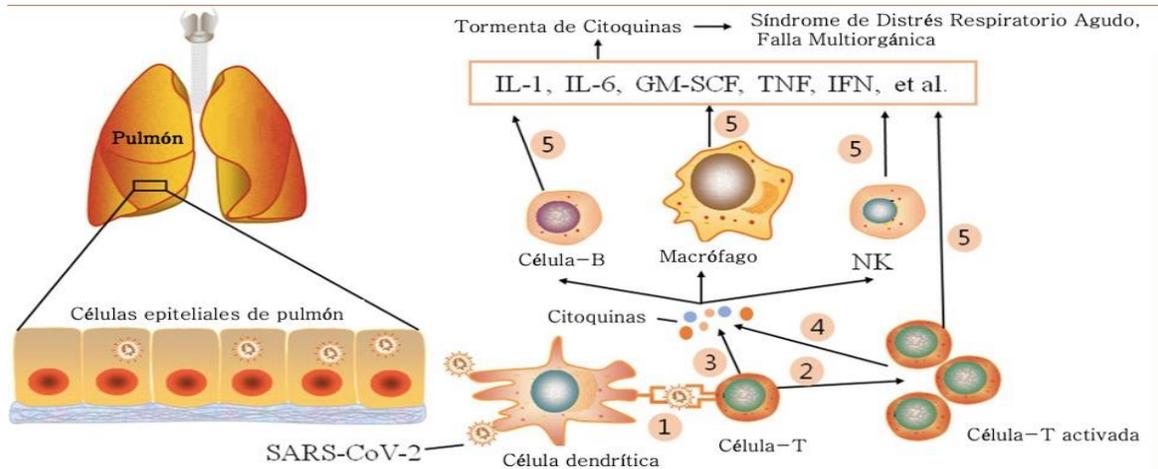
Los mecanismos de daño por COVID-19 son similares a los descritos en sepsis, la cual ha sido estudiado ampliamente. Sin embargo, aún no se comprende por completo los mecanismos de daño específicos en los distintos órganos por SARS-CoV-2; se plantea un efecto propio del virus y un efecto inflamatorio sistémico. Considerando la magnitud de esta enfermedad, es de vital importancia el conocimiento y entendimiento de los mecanismos subyacentes en la infección por SARS-CoV-2 para dirigir eventuales tratamientos enfocados en la fisiopatología de esta y posibles marcadores pronósticos en estos pacientes. También queda pendiente dilucidar las repercusiones a largo plazo del daño producido y si lo que se ha visto hasta hace poco en niños se desarrollará también en adultos o se producirá algún fenómeno similar. Considerando la novedad de este agente infeccioso, es necesario mantener un entendimiento acabado de su fisiopatología para eventuales mejoras en término de diagnóstico, tratamiento y pronóstico de pacientes con COVID-19.

**Figura 1: Ciclo de multiplicación celular de SARS-CoV-2.** (1) Entrada SARS-CoV-2 vía ECA II. (2) Fusión de membranas y liberación de ARN viral. (3) Traducción. (4) Algunas de estas proteínas de 3 y el ARN de 2 forman un complejo de replicación para producir más ARN. (5) Empaquetamiento SARS-CoV-2 en Golgi. (6) Liberación de SARS-CoV-2.

Figura obtenida y adaptada de: "New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system."



**Figura 2: Mecanismo de tormenta inflamatoria.** (1) Presentación de antígeno. (2) Las células T se activan y comienzan a reproducirse. (3) Se secreta una gran cantidad de citocinas durante la activación de las células T. Las células B, los macrófagos y las células NK serán activadas por estas citocinas. (4) Las células T activadas liberan citocinas y activan más células B, macrófagos y células NK. (5) Citocinas secretadas. Figura obtenida y adaptada de: "New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system."



---

## Correspondencia

---

Álvaro Yévenes Sanchez

alvaroyevenes@ug.uchile.cl

---

## Agradecimientos

---

Agradecimientos a la Dra. Gina Luisa Sánchez Vergara, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

---

## Financiamiento

---

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

---

## Conflictos de intereses

---

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación a este trabajo.

---

## Información sobre el artículo

---

Recibido el 17 de septiembre de 2020.

Aceptado el 28 de septiembre de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

---

## Referencias

---

1. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929–36.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J 'an, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 May;8(5):475–81.
3. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334–46.
4. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 30;2:16045.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
6. Departamento de epidemiología, MINSAL. Informe epidemiológico N°44: enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile 21-8-2020. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/08/Informe-Epidemiologico-44-MINSAL.pdf>
7. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):811–8.
8. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108427.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb;395(10223):507–13.
10. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020 May;10(5):766–88.
11. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):457–60.
12. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110195.

13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271–80.e8.
14. Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu L-R, Yang H, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020 May;5(5):425–7.
15. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):744–8.
16. Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao C, Xue X, Lin Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020 Jun;69(6):1141–3.
17. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *Genomics*. bioRxiv; 2020. p. 30029.
18. Anti-2019-nCoV Volunteers, Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. medRxiv; 2020.
19. Fan C, Li K, Ding Y, Lu WL, Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>
20. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:18–22.
21. Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 24;101642.
22. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and the central nervous system. *Eur J Neurol* [Internet]. 2020 Mar 26; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14227>
23. 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*. 2020 Jun;92(6):552–5.
24. Vallamkondu J, John A, Wani WY, Ramadevi SP, Jella KK, Reddy PH, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Oct 1;1866(10):165889.
25. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
26. Adão R, Guzik TJ. Inside the heart of COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020 May 1;116(6):e59–61.
27. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762–8.
28. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Feng F, Qiu Y, Feng J, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. medRxiv; 2020.
29. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020 May;20(5):269–70.
30. Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*. 2020 Jul;160(3):261–8.
31. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Apr;8(4):420–2.