

Esther Barreiro

FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19 EN DIFERENTES ÓRGANOS Y SISTEMAS

Fisiopatología de la COVID-19 en diferentes órganos y sistemas

Página deliberadamente en blanco

Fisiopatología de la COVID-19 en diferentes órganos y sistemas

Dra. Esther Barreiro

Médica Adjunta, Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Barcelona

Jefa del Grupo de Investigación en Desgaste Muscular y Caquexia
en Enfermedades Crónicas Respiratorias y Cáncer de Pulmón,
Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

Jefa del Grupo CB06/06/0043, Centro de Investigación Biomédica
en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

Profesora Asociada, Departamento de Ciencias Experimentales
y de la Salud (CEXS), Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida,
Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona

Editora Jefe, *European Respiratory Journal (ERJ) Open Research*

Editora Asociada, *European Respiratory Journal (ERJ)*

Editora Asociada, *Journal of Applied Physiology*





Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Fisiopatología de la COVID-19 en diferentes órganos y sistemas, de Esther Barreiro

© 2022 Elsevier España, S.L.U.

ISBN: 978-84-1382-160-3

eISBN: 978-84-1382-252-5

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y la duración de la administración, y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicados para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como genérico, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

Servicios editoriales: **GEA CONSULTORÍA EDITORIAL S.L.**

Depósito legal: B. 20.091-2021

Impreso en España

Índice de capítulos

Prefacio	V	CAPÍTULO 7	
Colaboradores	VII	Alteraciones renales	73
Abreviaturas	XI	<i>Ángel L. Martín de Francisco</i>	
<hr/>			
CAPÍTULO 1		CAPÍTULO 8	
Infección por el SARS-CoV-2	1	Alteraciones cutáneas	83
<i>Sofía Modino Pérez, Robert Güerri Fernández</i>		<i>Alba Navarro Bielsa, Isabel Abadías Granado, Yolanda Gilaberte Calzada</i>	
<hr/>			
CAPÍTULO 2		CAPÍTULO 9	
Inmunidad en la infección por el SARS-CoV-2	9	Alteraciones musculares	97
<i>Natalia Egri, Europa Azucena González-Navarro, José Hernández Rodríguez, Manel Juan Otero</i>		<i>Josep Lloreta Trull, Sergi Pascual Guardia, Judith Marín Corral, Joaquim Gea Guiral</i>	
<hr/>			
CAPÍTULO 3		CAPÍTULO 10	
Alteraciones respiratorias	19	Fisiopatología del paciente crítico durante la infección por el SARS-CoV-2	115
<i>Raúl Méndez Ocaña, Raquel López Reyes, Ana Ferrando Cabida, Leyre Bouzas Yenes, Rosario Menéndez Villanueva</i>		<i>Carmen Rodríguez Solís, José Ángel Lorente Balanza</i>	
<hr/>			
CAPÍTULO 4		CAPÍTULO 11	
Alteraciones cardiovasculares	35	Manejo y tratamiento del enfermo grave con infección por el SARS-CoV-2	135
<i>Juan Víctor Lorente Olazábal</i>		<i>Oscar Peñuelas Rodríguez</i>	
<hr/>			
CAPÍTULO 5		CAPÍTULO 12	
Alteraciones gastrointestinales y hepáticas	43	Seguimiento del paciente post-COVID	169
<i>Sonia Villapol</i>		<i>David de la Rosa Carrillo, Diego Castillo Villegas, Fernando Gutiérrez Pereyra</i>	
<hr/>			
CAPÍTULO 6		CAPÍTULO 13	
Alteraciones neurológicas	59	Rehabilitación en el paciente con COVID-19	183
<i>Paloma Martín Jiménez, Mariana Isabel Muñoz García, Lucas Roca Rodríguez, David Seoane Fernández, Alberto Villarejo Galende, Marta González Sánchez</i>		<i>Eulogio Pleguezuelos Cobo, Eva Moreno Atanasio, Pilar Ortega Castillo</i>	
<hr/>			
		Índice alfabético	195

Página deliberadamente en blanco

Prefacio

La pandemia por COVID-19 (*coronavirus disease*) ocasionada por la expansión del virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), identificado por primera vez como un patógeno en el ser humano a finales de 2019 (Organización Mundial de la Salud [OMS], 31 de diciembre de 2019) en la provincia de Wuhan (República Popular China), ha sido la responsable del fallecimiento de más de cuatro millones de personas en todo el mundo en un tiempo récord de tan solo 20 meses, desde su inicio en 2020 hasta el momento de la edición del presente libro. Los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro que contienen ARN monocatenario que codifica cuatro proteínas estructurales: la proteína S (*spike*, espiga), la proteína E (*envelope*, envoltura), la proteína M (*membrane*, membrana) y la proteína N (*nucleocapsid*, nucleocápside). Las células infectadas se unen al virus a través de la proteína S, la cual posee el dominio de unión al receptor de las mismas. Este hecho favorece la liberación del genoma viral en el interior de las células infectadas. Las células susceptibles de ser infectadas por el SARS-CoV-2 son las que expresan la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2), entre las cuales se encuentran las vías aéreas superiores (nariz y boca) y los pulmones, además de otros órganos. La transmisión aérea de este virus determina la alta contagiosidad de la COVID-19 e impone la necesidad de utilizar barreras físicas, como las mascarillas y la distancia social, para frenar la transmisibilidad entre las personas (huéspedes del virus) y limitar así su elevada capacidad infectiva, la cual oscila también según el tipo de variante.

Esta enfermedad infecciosa afecta, en primera instancia, pero no exclusivamente, a las vías respiratorias y los pulmones, y suele cursar con síntomas que se asemejan al resfriado común y/o a una gripe. La neumonía vírica es muy frecuente, si bien no es la única afectación posible, dado que cualquier célula que exprese la proteína ECA-2 puede verse infectada por el SARS-CoV-2 en el ser humano. Por otro lado, la entrada de este virus en el paciente provoca una reacción inmunitaria que persigue neutralizar sus efectos patogénicos. Una respuesta exagerada por parte del sistema inmunitario, junto con alteraciones en la actividad de los diferentes tipos de interferón (respuesta innata de la inmunidad), son responsables en gran medida de los daños observados en los diversos órganos y sistemas en los pacientes con una gran afectación por la COVID-19. Podríamos decir que la COVID-19 es una enfermedad de dimensiones sistémicas, aunque su puerta de entrada sea el aparato respiratorio y ocasione, de forma predominante y en general, una afectación pulmonar en los pacientes.

En este contexto de pandemia por COVID-19, valoramos, junto con la editorial Elsevier, la iniciativa de editar un manual de trabajo y de estudio para las personas interesadas en aprender más sobre esta enfermedad y en cómo afecta a los diversos órganos y sistemas de los pacientes. Para cumplir con esta finalidad creamos esta obra, cuyo título no podía ser más acertado que *Fisiopatología de la COVID-19 en diferentes órganos y sistemas*, y en la cual se describe la afectación del SARS-CoV-2 en los diversos territorios en los cuales se ha reportado una mayor prevalencia de patología derivada de este virus. También se detalla la fisiopatología de la COVID-19 en situaciones de máxima gravedad, como el paciente crítico, así como la necesidad de iniciar una rehabilitación precoz en estos casos. Confiamos en que todos los profesionales sanitarios, así como también los estudiantes de grados relacionados, en mayor o menor medida, con las ciencias de la salud, encuentren interesante este trabajo.

La obra se ha estructurado en 13 capítulos, redactados todos ellos por autores expertos en cada uno de los temas. Este extraordinario elenco de autores pone a disposición del lector todo su conocimiento y experiencia en el manejo de pacientes afectados de COVID-19.

Los dos primeros capítulos abordan, respectivamente, los mecanismos infecciosos del virus en las células del ser humano y la respuesta inmunitaria a la infección por el SARS-CoV-2. Los siguientes capítulos se centran en las alteraciones respiratorias y cardiovasculares (que constituyen los máximos exponentes de la fisiopatología de la COVID-19), gastrointestinales (prestando especial atención a la modificación de la microbiota), neurológicas (no solo estudiando las diversas afectaciones neurológicas asociadas a la COVID-19, sino también cómo esta interfiere con otras enfermedades neurológicas crónicas), renales, cutáneas y musculares. A continuación, la obra aborda, a través de dos capítulos, la incidencia de la enfermedad en el paciente crítico, tanto desde la fisiopatología como de los diversos aspectos relacionados con el manejo y el tratamiento de este tipo de pacientes. Los dos capítulos finales se centran en el seguimiento de los pacientes que han superado la COVID-19, muy especialmente en los casos en los que hay persistencia de los síntomas, y en la rehabilitación como forma de tratamiento más determinante en los pacientes afectados de COVID-19, sobre todo en los que han superado una fase crítica de su enfermedad.

Esperamos que la obra sea de vuestro agrado y que encontréis en ella una forma sencilla y práctica de comprender mucho mejor esta enfermedad a la que se enfrenta, sin excepción, toda la humanidad y con la que vamos a tener que convivir todos nosotros durante los próximos años.

Esther Barreiro

Colaboradores

Isabel Abadías Granado

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza

Leyre Bouzas Yenes

Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia

Diego Castillo Villegas

Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

David de la Rosa Carrillo

Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Natalia Egri

Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona

Ana Ferrando Cabida

Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia

Joaquim Gea Guiral

Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Barcelona

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (CEXS), Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida, Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Yolanda Gilaberte Calzada

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza

Marta González Sánchez

Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Europa Azucena González-Navarro

Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona

Robert Güerri Fernández

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

Fernando Gutiérrez Pereyra

Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

José Hernández Rodríguez

Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona

Manel Juan Otero

Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona

Josep Lloreta Trull

Servicio de Patología, Hospital del Mar, Barcelona

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (CEXS), Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida, Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona

Raquel López Reyes

Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia

José Ángel Lorente Balanza

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Getafe, Madrid

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid
Universidad Europea de Madrid

Juan Víctor Lorente Olazábal

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

Grupo de Trabajo Fluidoterapia y Hemodinámica. Sección de Hemostasia, Medicina Transfusional y Fluidoterapia. Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR)
Cochrane Anaesthesia and Cochrane Emergency and Critical Care Groups. The Cochrane Collaboration

Judith Marín Corral

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Barcelona

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (CEXS), Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida, Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona

Ángel L. Martín de Francisco

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Catedrático de Medicina (Nefrología), Universidad de Cantabria, Santander

Paloma Martín Jiménez

Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Raúl Méndez Ocaña

Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia

Rosario Menéndez Villanueva

Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia

Sofía Modino Pérez

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

Eva Moreno Atanasio

Servicio de Rehabilitación, Hospital General de l'Hospitalet, Consorci Sanitari Integral, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Mariana Isabel Muñoz García

Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Alba Navarro Bielsa

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza

Pilar Ortega Castillo

Jefa de Servicio, Servicio de Neumología, Hospital de Mataró, Barcelona

Sergi Pascual Guardia

Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Barcelona

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (CEXS), Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida, Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Óscar Peñuelas Rodríguez

Servicio de Medicina Intensiva y Grandes Quemados, Hospital Universitario de Getafe, Madrid

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Eulogio Pleguezuelos Cobo

Jefe de Servicio, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital de Mataró, Barcelona

Lucas Roca Rodríguez

Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Carmen Rodríguez Solís

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Getafe, Madrid

David Seoane Fernández

Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Sonia Villapol

Center for Neuroregeneration and Department of Neurosurgery, Houston Methodist Research Institute, Houston, USA

Weill Cornell Medical College, NY, USA

Alberto Villarejo Galende

Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Página deliberadamente en blanco

Abreviaturas

AAc	Autoanticuerpos	ECA-2	Enzima convertidora de la angiotensina 2
AAF	Anticuerpos antifosfolípidicos	ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
AAK1	Proteína cinasa 1 asociada a AP2	Egr-1	Factor de crecimiento de respuesta temprana 1
AIDP	Polineuropatía inflamatoria desmielinizante (<i>acute inflammatory demyelinating polyneuropathy</i>)	EM	Esclerosis múltiple
ALI	Lesión pulmonar aguda grave (<i>acute lung injury</i>)	EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ANA	Anticuerpos antinucleares	ENM	Enfermedades neuromusculares
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo	EP	Enfermedad de Parkinson
Angio-TC	Angiografía por tomografía computarizada	EPCR	Proteína C unida a su receptor endotelial (<i>endothelial protein C receptor</i>)
AP-1	Complejo activador de la proteína 1	EPID	Enfermedad pulmonar intersticial difusa
APN	Aminopeptidasa N	EPO	Eritropoyetina
APS-1	Poliendocrinopatía autoinmune de tipo 1	EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
AR	Artritis reumatoide	ETE	Enfermedad tromboembólica
ARA-II	Receptores de la angiotensina II	ETEV	Enfermedad tromboembólica venosa
ARN	Ácido ribonucleico	EUA	Autorizaciones en situaciones de emergencia (<i>emergency use authorizations</i>)
ARNmc	ARN de cadena simple	FC	Frecuencia cardíaca
AT1	Angiotensina de tipo 1	FDA	Food and Drug Administration
ATIII	Antitrombina III	FR	Factor reumatoide
ATS	American Thoracic Society	FRV	Factores de riesgo vascular
BHE	Barrera hematoencefálica	γ-GT	γ-glutamilttransferasa
BiPAP	Presión positiva de la vía aérea de dos niveles	GM1, GD1a, GQ1b	Gangliósidos de la membrana neuronal
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano	HBPM	Heparinas de bajo peso molecular
CID	Coagulación intravascular diseminada	HIF	Factores inducidos por hipoxia (<i>hypoxia-inducible factors</i>)
CIM	Miopatía por enfermedad crítica (<i>critical illness myopathy</i>)	IAM	Infarto agudo de miocardio
CIP	Polineuropatía por enfermedad crítica (<i>critical illness polyneuropathy</i>)	IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
CNAFO	Cánula nasal de alto flujo de oxígeno	IFN	Interferón
COVID-19	Enfermedad por coronavirus de 2019	IFN-I	Interferón de tipo I
CPAP	Presión positiva continua de la vía aérea	IFN-γ	Interferón gamma
CRP	Proteína C reactiva	IgG	Inmunoglobulina G
DAMP	Patrones moleculares asociados a daño	IgM	Inmunoglobulina M
DD	Dímero D	IL-1β	Interleucina 1 beta
DEXA	Absorciometría de rayos X de doble energía	IL-6	Interleucina 6
DLCO	Descenso de la capacidad de difusión de CO	IOT	Intubación orotraqueal
ECA	Enzima convertidora de la angiotensina	IP-10	Proteína inducible 10

Abreviaturas

IPAQ	Cuestionario Internacional de Actividad Física	RPR	Receptores de reconocimiento de patrones
IRA	Insuficiencia renal aguda	SAM	Síndrome de activación macrofágica
IRAH	Insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica	SARS-CoV-2	Coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
ISG	<i>Interferon stimulated genes</i>	SatO₂	Saturación periférica de oxígeno
JAK	Janus cinasa	SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
LCR	Líquido cefalorraquídeo	SGB	Síndrome de Guillain-Barré
LDH	Lactato deshidrogenasa	SILI	<i>Self-inflicted lung injury</i>
LES	Lupus eritematoso sistémico	SLC	Síndrome de liberación de citocinas
MAT	Microangiopatía trombótica	SN	Sistema nervioso
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio (<i>Middle East respiratory syndrome</i>)	SNC	Sistema nervioso central
MRC	Medical Research Council	SNP	Sistema nervioso periférico
MxA	Proteína A de resistencia al mixovirus	SRNI	Soporte respiratorio no invasivo
NET	Trampas extracelulares de neutrófilos (<i>neutrophil extracellular traps</i>)	STAT1	<i>Signal transducer and activator of transcription 1</i>
NF-B	Factor nuclear B	STT	Síndrome de trombocitopenia
NK	Células <i>natural killer</i>	TAFCN	Terapia de alto flujo mediante cánulas nasales
NO	Óxido nítrico	TC	Tomografía computarizada
NOD	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain</i>	TCAR	Tomografía computarizada de alta resolución
NOi	Óxido nítrico inhalado	T-CAR	Linfocitos T con receptor de antígeno quimérico
NT-pro-BNP	Propéptido natriurético cerebral N-terminal	TEP	Tromboembolismo pulmonar
OMS	Organización Mundial de la Salud	TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
ORF	Marcos abiertos de lectura (<i>open reading frame</i>)	TLR	<i>Toll-like receptors</i>
PACS	Síndrome de COVID postagudo (<i>post-acute COVID syndrome</i>)	TMPRSS2	Serina proteasa transmembrana 2
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos	TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
PAN	Poliarteritis nudosa	TP	Tiempo de protrombina
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa	TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
PCT	Procalcitonina	TVP	Trombosis venosa profunda
PD-1	Receptor de muerte celular programada 1	UCI	Unidad de cuidados intensivos
PEEP	Presión positiva al final de la espiración	UCRI	Unidad de cuidados respiratorios intermedios
PFR	Pruebas de función respiratoria	VCO₂	Contenido de monóxido de carbono
PRES	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (<i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>)	VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
P-SILI	Lesión pulmonar autoinfligida por el paciente (<i>patient self-inflicted lung injury</i>)	VHB	Virus de la hepatitis B
RAS	Sistema renina-angiotensina	VHC	Virus de la hepatitis C
RASS	Richmond Agitation Assessment Scale	VHH-6	Virus del herpes humano 6
RBD	<i>Receptor binding domain</i>	VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
RIG-I	<i>Retinoic acid inducible gene-1-like receptors</i>	VITT	Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacuna (<i>vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia</i>)
RM	Resonancia magnética	VMI	Ventilación mecánica invasiva
ROS	Especies reactivas de oxígeno	VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
		VO₂	Contenido de oxígeno
		V/Q	Relación ventilación/perfusión
		vWF	Factor de von Willebrand

Infección por el SARS-CoV-2

Sofía Modino Pérez, Robert Güerri Fernández

Puntos clave

- El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus previamente desconocido. Ha adquirido algunas características que lo hacen diferente a otros coronavirus.
- El mecanismo por el que el SARS-CoV-2 entra la célula es a través de la interacción de la glucoproteína S del coronavirus y el receptor ECA-2¹ junto con la concurrencia de la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2).
- El SARS-CoV-2 tiene mecanismos que le permiten evadir la acción inmune del huésped desde el inicio de la infección. Estos mecanismos de evasión abarcan desde una modulación de la respuesta del interferón hasta la capacidad de retrasar la puesta en marcha de una respuesta de la inmunidad adaptativa. Esto concede tiempo al virus para replicarse e incrementar la carga viral.
- El daño tisular inducido por el virus es el resultado de la gran cascada inflamatoria desencadenada por la gran replicación viral incontrolada. Hay gran cantidad de citocinas liberadas que ejercen un efecto sistémico y generalizan el daño inducido por el virus.

Introducción

Ante una infección nueva como a la que nos hemos enfrentado, el conocimiento de la fisiopatología es clave para abordar apropiadamente el manejo de la enfermedad. Conocer cómo el virus entra en las células, cómo evade los mecanismos de defensa inmunológica y cómo consigue producir daño tisular y sistémico es fundamental para saber cuál es la mejor estrategia de tratamiento.

En diciembre de 2019 apareció una nueva infección en Wuhan, provincia de Hubei, China. Inicialmente se describió como una infección del tracto respiratorio superior que con el curso de los días evolucionaba a una neumonía bilateral, provocando eventualmente insuficiencia respiratoria y dificultad respiratoria grave². El agente etiológico resultó ser un nuevo coronavirus que se denominó SARS-CoV-2, mientras que la enfermedad se denominó

COVID-19³. La enfermedad se expandió rápidamente desde su núcleo original en Hubei, y fue declarada pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020. Desde entonces, sucesivas olas de la infección han azotado todas las regiones del mundo con diferente grado de gravedad. Hasta junio de 2021 se produjeron más de 175 millones de casos y más de 3 millones de muertes, cambiando para siempre el mundo tal y como lo conocíamos hasta antes de 2020 (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

El cuadro clínico al que nos hemos enfrentado en los últimos meses se presenta con un curso trifásico. La primera fase es equivalente a una infección viral común y se acompaña de tos, fiebre, astenia, cefalea y síntomas que recuerdan a otras infecciones virales del tracto respiratorio superior. La segunda fase lleva asociada la aparición de infiltrados alveolares bilaterales que provocan insuficiencia respiratoria grave y pueden desencadenar la muerte. Finalmente ocurre una tercera fase en la que se establece el daño tisular a nivel de todo el organismo.

El SARS-CoV-2 tiene algunas propiedades como virus que lo diferencian de otros y que permiten explicar la respuesta inmunitaria inducida tras la infección y, sobre todo, el daño generado.

El virus como elemento fundamental en la patología

Los coronavirus son importantes patógenos tanto en animales como en humanos. Cabe destacar que los murciélagos albergan la mayor variedad de genotipos⁴. En humanos son responsables del resfriado común y son causa hasta de un tercio de las infecciones del tracto respiratorio superior adquiridas en la comunidad en adultos, probablemente desempeñando, asimismo, un papel en las infecciones respiratorias graves, tanto en niños como en adultos³. Pueden también afectar a otros órganos y producir síntomas gastrointestinales, como diarreas, o

afectación del sistema nervioso central de gravedad variable, sobre todo en niños. Sin embargo, hasta el momento solo siete serotipos de coronavirus se han asociado a enfermedades en humanos: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV.

Son virus de la familia de los Coronaviridae, que se subdivide en cuatro géneros, dos de los cuales tienen importancia patogénica (fig. 1.1). Entre los diferentes géneros existen diferencias estructurales y, sobre todo, patogénicas. Así, los alfacoronavirus incluyen dos especies de virus humanos: HCoV-229E y HCoV-NL63. Existen diferencias sustanciales entre especies, por ejemplo, en el receptor del huésped con el que interactúan. El HCoV-229E, así como varios alfacoronavirus animales, utiliza la aminopeptidasa N de los mamíferos (APN) como su principal receptor⁵. Esto contrasta con los betacoronavirus, como el HCoV-NL63, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, que utilizan la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2)⁶. Dentro del género betacoronavirus hay dos especies no SARS: HCoV-OC43 y HCoV-HKU1. Sin embargo, presentan diferencias clínicas y patogénicas marcadas con otros virus del mismo género, como el SARS-CoV y el SARS-CoV-2. Una diferencia importante es que estas dos especies no SARS tienen actividad hemaglutinina-esterasa y probablemente utilizan residuos de ácido siálico como receptor para entrar en la célula⁷.

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus previamente desconocido que muestra un 88% de identidad con las secuencias de dos coronavirus similares al SARS y derivados de murciélagos: un 79,5% de identidad con el SARS-CoV y aproximadamen-

te un 50% de identidad con el coronavirus causante del MERS³.

Es un virus ARN con ARN monocatenario en sentido positivo con un tamaño total de 29,9 kilobases (kb) que contiene al menos 10 marcos abiertos de lectura (ORF, *open reading frame*)⁸. El ARN viral codifica para las diferentes proteínas que permitirán la funcionalidad del virus. Los primeros ORF representan dos tercios del ARN viral y se traducen en dos grandes poliproteínas que luego se procesan en 16 proteínas no estructurales (nsp1 a nsp16), que forman el complejo viral replicasa-transcriptasa⁸ (fig. 1.2).

Estas proteínas no estructurales serán la base para inducir y permitir la reorganización del retículo endoplásmico en vesículas de doble membrana. En ellas tendrá lugar la replicación viral y la transcripción⁹. La tercera parte restante del genoma codificará para cuatro proteínas estructurales principales de gran importancia: S (*spike*, espícula), E (envoltura), N (nucleocápside) y M (membrana), junto con varias proteínas accesorias cuyas funciones se desconocen actualmente, aunque no parecen estar relacionadas con la replicación viral¹⁰.

Mecanismo de entrada y respuesta antiviral

El conocimiento acerca de los mecanismos de entrada de otros coronavirus como el SARS-CoV permiten aproximar cómo el SARS-CoV-2 actúa y de qué forma entra en el interior de la célula. Al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 requiere del receptor de la enzima convertidora de la angio-

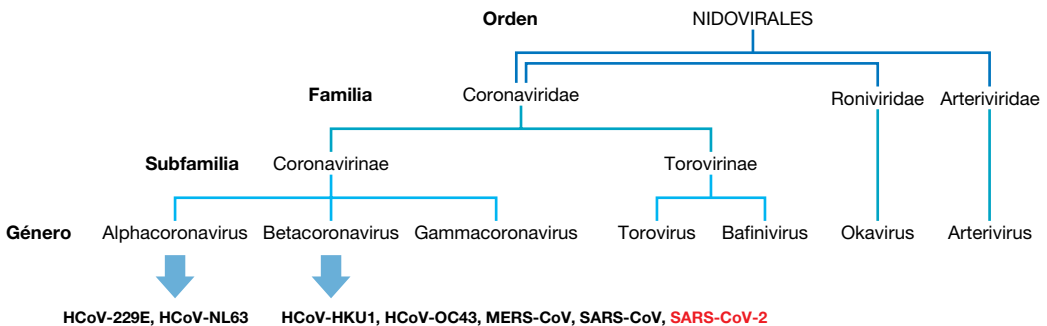
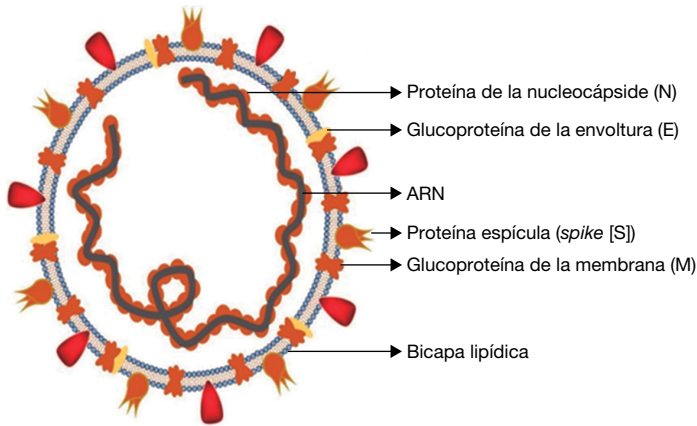


Figura 1.1. Taxonomía y filogenética de los coronavirus. Los coronavirus pertenecen al orden de los Nidovirales, que, a su vez, se corresponden con la subfamilia Orthocoronavirinae, que está incluida dentro de la familia Coronaviridae. Esta subfamilia se compone de cuatro géneros, según su estructura genética: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. El SARS-CoV-2 se clasifica dentro del género *Betacoronavirus*.



*Proteínas no estructurales nsp1 a nsp16

Figura 1.2. Visión estructural del SARS-CoV-2 con las proteínas estructurales representadas. Estructuralmente, los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envoltura de bicapa lipídica y que contienen ARN monocatenario de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales: la proteína S (*spike*), la proteína E (*envelope*), la proteína M (*membrane*) y la proteína N (*nucleocapsid*).

tensina 2 (ECA-2) para entrar en el interior de las células¹¹. El mecanismo por el que se produce la entrada del virus en la célula ocurre a través de la interacción de la glucoproteína S del coronavirus y el receptor ECA-2¹ junto con la concurrencia de la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), una proteína de la superficie celular expresada, sobre todo, por las células endoteliales que produce la escisión proteolítica de la proteína S, provocando la fusión de las membranas y la entrada del virus en el interior del citoplasma¹². Tras la entrada del virus, el ARN viral se libera en el citoplasma y se produce la traducción de las dos poliproteínas y de las proteínas estructurales¹³.

Una vez en el interior del citoplasma, el SARS-CoV-2 (al igual que el SARS-CoV) debe poner en marcha estrategias para evadir la respuesta inmunitaria. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) son estructuras no evolucionadas reconocidas por receptores de la célula del huésped. Estos receptores se conocen como receptores de reconocimiento de patrones (RPR). Se trata de las siguientes estructuras: los *toll-like receptors* (TLR), los *retinoic acid inducible gene-I-like receptors* (RIG-I), los *nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors* o los *C-type lectin-like receptors*¹⁴. Estos receptores constituyen mecanismos intracelulares de reconocimiento de estructuras extrañas y desencadenan una respuesta defensiva por parte de la célula que puede acabar con

la destrucción de esta, así como del patógeno. El SARS-CoV-2 induce la formación de vesículas de doble membrana que carecen de RPR en su interior, lo cual permite al virus escapar al sistema de vigilancia intracelular y la replicación viral en un entorno seguro^{9,10}. Otro mecanismo complementario que evade la respuesta defensiva del huésped ocurre por medio de algunas proteínas virales no estructurales que son capaces de antagonizar la respuesta antiviral generada a través del interferón o de los genes de respuesta al interferón¹⁵. Por ejemplo, la proteína no estructural 1 inhibe las respuestas del IFN por medio de dos mecanismos clave: la inactivación de la maquinaria de traducción del huésped por medio de la degradación de ARNm del huésped y la inhibición de *signal transducer and activator of transcription 1* (STAT1)¹⁶. Simultáneamente, la proteína no estructural 3, una proteasa similar a la papaína, antagoniza la producción de IFN y citocinas, bloqueando la fosforilación del factor de regulación de IFN-3 (IRF3) y alterando la señalización del factor nuclear kappa B (NF-κB)¹⁷.

Como consecuencia de esta acción viral sobre la respuesta inmunitaria, se genera un círculo vicioso que puede alterar de forma intensa la respuesta del huésped frente a la infección. Este mecanismo inicial de evasión de la respuesta inmunitaria innata puede modular y aplanar la respuesta antiviral del IFN y retrasar la puesta en marcha de una respuesta de la inmunidad adaptativa. Esto conce-

de tiempo al virus para replicarse e incrementar la carga viral¹⁸, y resulta en un aumento de PAMP y patrones moleculares asociados a daño tisular (DAMP) virales. Se produce una mayor alteración de la señalización de la vía del interferón junto con una mayor estimulación de los receptores de la inmunidad innata, los RPR, lo que conduce a una respuesta inflamatoria aberrante. Además, el SARS-CoV-2 (en comparación con otros coronavirus, como el SARS-CoV) tiene ventaja competitiva en este entorno, ya que la capacidad de replicación del SARS-CoV-2 es 3,2 veces mayor que la del SARS-CoV en tejido pulmonar humano infectado, sin llegar a inducir respuesta de la vía del IFN de tipo I, II y III¹⁸.

En resumen, como consecuencia de los mecanismos de evasión inmune puestos en marcha por el SARS-CoV-2, se produce una mayor replicación viral. Este hecho, unido a la inhibición de la señalización del interferón, conducen a un círculo vicioso que acaba con la hiperactivación del sistema inmunitario. Todo esto, en última instancia, puede ser responsable de la que se ha venido a llamar «tormenta de citocinas» y, por tanto, del daño tisular inducido por el virus.

La tormenta de citocinas como elemento del daño tisular

El SARS-CoV-2 puede infectar a cualquier célula que exprese el receptor ECA-2, como células endoteliales, cardiomiocitos, células de músculo liso vascular, macrófagos, fibroblastos, células T, enterocitos, células epidérmicas o células tubulares¹⁹⁻²¹. La presentación clínica y, sobre todo, las consecuencias de la infección se deben a la ubicuidad de este receptor.

Tras entrar por medio de la vía respiratoria, el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales y alveolares de las vías respiratorias, especialmente neumocitos de tipo II, las células que producen el surfactante tensioactivo alveolar y son predecesoras de los neumocitos de tipo I. Poco después de la infección, y debido al efecto evasor que ejerce sobre la inmunidad, el SARS-CoV-2 puede replicarse a títulos muy altos aumentando la carga viral localmente de forma exponencial. Así se producen los efectos citopáticos sobre el tejido infectado, como en el caso del tracto respiratorio²². A continuación, se produce un incremento de los niveles de citoci-

nas y quimiocinas inflamatorias generadas por las propias células epiteliales y alveolares como respuesta a esa gran replicación viral²³. Es más, el daño celular inducido por el virus también lleva a la producción de mucinas por parte de los neumocitos de tipo II, contribuyendo aún más a la ocupación alveolar, así como a la alteración del intercambio de gases²³.

Sin embargo, es el reconocimiento de la nucleocápside viral el responsable de la activación de producción de interleucina (IL) 6 a través de la vía del NF- κ B en las células epiteliales pulmonares¹⁴. Este es un mecanismo de señalización de alarma que la propia célula utiliza para marcar el peligro y activar la respuesta inmunitaria que acontecerá a continuación, consistente en la infiltración masiva de los pulmones por células inflamatorias²⁴. La acumulación de neutrófilos y monocitos-macrófagos inflamatorios en los pulmones después de la infección por el SARS-CoV-2 promueve la liberación de citocinas y quimiocinas²⁵. Simultáneamente, la proteína S también promueve la regulación positiva de IL-6 y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en los macrófagos²⁵, haciendo que las citocinas se propaguen por la circulación y provocando una situación de inflamación sistémica responsable de daño tisular mucho más allá del pulmón²⁵.

Se ha estudiado ampliamente cuáles son los niveles de las diferentes citocinas como respuesta a la infección por el SARS-CoV-2. Se han evidenciado niveles elevados de citocinas séricas, incluidas la IL-2, la IL-7, la IL-10, el factor estimulante de colonias (G-CSF), la proteína inducida por interferón γ IP-10, la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP) 1, la proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP) 1 y el TNF- α . Es más, los niveles séricos de estas citocinas se han correlacionado con la gravedad de la presentación clínica y la gravedad de la enfermedad^{26,27}.

La IL-6 ha sido uno de los ejes en la práctica clínica, ya que sus niveles se han utilizado en algunos casos para tomar decisiones terapéuticas en pacientes con cuadros graves, constituyendo un criterio para la utilización de fármacos inhibidores. De hecho, las formas más graves de infección por el SARS-CoV-2 tienen niveles elevados de IL-6 con más frecuencia que los que tienen enfermedad leve o moderada²⁸. Más aún, se ha llegado a evidenciar una asociación entre el nivel y la duración de la viremia del SARS-CoV-2 y los niveles séricos de la IL-6²⁹.

Aparte de la tormenta inflamatoria desencadenada como consecuencia de la presencia del virus, cabe destacar la acción que la infección ejerce sobre el compartimento celular de la inmunidad. La respuesta inflamatoria descontrolada puesta en marcha como consecuencia de la infección por el SARS-CoV-2 ejerce una acción decisiva sobre células T específicas frente al coronavirus. Estas células son fundamentales para la eliminación y la limitación del daño viral, ya que pueden contribuir a amortiguar la hiperreactividad de la respuesta inmune innata²⁹. Sin embargo, la inflamación inducida por el SARS-CoV-2 (especialmente a través del TNF- α) puede inducir la apoptosis de las células T contribuyendo a la linfopenia, que se asocia a la infección grave³⁰. En pacientes con formas graves de la infección por SARS-CoV-2 se ha objetivado una intensa linfopenia, especialmente de los compartimentos CD4 y, particularmente, CD8²⁸. La subpoblación CD8 de las células T, que supone el 80% del infiltrado intersticial pulmonar, es responsable del daño tisular inmunomediado por medio de la acción citotóxica que ejerce en la respuesta frente al virus²⁵. Además, durante la infección aguda por el SARS-CoV-2, estas células se tornan disfuncionales y expresan marcadores de superficie de extenuación, como el receptor de muerte celular programada 1 (PD-1). La extenuación de las células T puede promover la supervivencia viral y, en consecuencia, prolongar la infección, así como el daño tisular derivado de su presencia, replicación y activación inmunológica.

Finalmente, para controlar la fase persistente de la infección por el SARS-CoV-2, la aparición de inmunidad humoral es esencial. En esta fase, los anticuerpos neutralizantes generados por la activación de las células B juegan un papel fundamental. En un trabajo en el que se estudió la infección por el SARS-CoV en modelos animales, los anticuerpos neutralizantes frente a la proteína S (anti-S-IgG) causaron lesión pulmonar grave al alterar las respuestas inflamatorias³¹. De hecho, durante esta infección, el desarrollo de enfermedad respiratoria aguda coincide con la seroconversión de IgG antiviral en el 80% de los pacientes³². Se objetivó, asimismo, que los pacientes con mayor actividad neutralizante presentaban mayor afectación pulmonar. De forma análoga, en la infección por el SARS-CoV-2, se ha evidenciado una correlación positiva entre la actividad de los anticuerpos neutralizantes en el suero y la gravedad de la enfermedad (a mayor

capacidad neutralizante del suero, mayor gravedad en la presentación clínica), mientras que en pacientes con formas asintomáticas de la infección no se evidenció actividad neutralizante del suero³³. El potencial mecanismo que explica este daño inducido por anticuerpos sería que la presencia de IgG anti-S promueve la acumulación pulmonar proinflamatoria de monocitos-macrófagos. La unión del complejo virus-IgG-anticomplejo S al receptor Fc γ RIIA de monocitos-macrófagos induciría la liberación de citocinas proinflamatorias, desde IFN- γ y TNF- α hasta IL-1 a IL-6³¹. El bloqueo de esta unión reduciría la producción y liberación de estas citocinas³¹.

En definitiva, el daño observado en la infección por el SARS-CoV-2 se atribuye no solo a la acción del virus en sí mismo, sino también al descontrol de la respuesta inmunitaria. Un aspecto clave radica en que, debido a los mecanismos de evasión puestos en marcha por el virus, se produce una replicación viral no controlada en relación con el retraso de la respuesta de la inmunidad innata, lo cual acaba generando una reacción inmunológico-inflamatoria desregulada y desproporcionada que es responsable, en última instancia, del daño tisular inmunomediado.

Daño tisular

La ubicuidad del receptor ECA-2 provoca que las manifestaciones clínicas de la infección por el SARS-CoV-2 puedan producirse en prácticamente cualquier órgano, reflejando la lesión tisular inducida por la hiperactivación inflamatoria a través de las vías que se han descrito previamente. El daño inicial transcurre sobre todo a nivel pulmonar, donde la lesión del endotelio pulmonar desemboca en la pérdida de la capacidad de barrera (y, por tanto, de contención) y se produce el paso del virus y otros PAMP de los pulmones al torrente circulatorio³¹. Esto explicaría la presencia de ARNm del SARS-CoV-2 en las heces, la sangre y la orina de pacientes con infección grave³⁴.

La liberación sistémica de TNF- α , IL-1 β e IL-6 tendrá un efecto significativo a nivel de todos los aparatos y sistemas, traduciéndose en el efecto multiorgánico observado en la COVID-19³⁵. Como se ha descrito, los macrófagos alveolares y las células epiteliales de las vías respiratorias serán la principal fuente de esas citocinas durante la infección por el

SARS-CoV-2. Dichas citocinas pueden hiperactivar monocitos, macrófagos y linfocitos T, dando como resultado un síndrome de activación macrofágica o incluso un síndrome hemofagocítico en casos extremos³⁶.

Paralelamente, la estimulación de la médula ósea por estas mismas citocinas proinflamatorias derivadas de lesiones pulmonares agudas conduce a la liberación de granulocitos inmaduros a la circulación sanguínea³⁷. Simultáneamente, a medida que existe una regulación positiva en estos granulocitos inmaduros de adhesinas, en el endotelio pulmonar se traducirá en una infiltración leucocítica a nivel alveolar. Esto sucede porque los leucocitos maduros e inmaduros son secuestrados en la microcirculación pulmonar, contribuyendo aún más al daño tisular³⁸.

Otro aspecto importante en relación con la estimulación de la médula ósea es la hipercoagulabilidad, que ha supuesto un incremento significativo de las complicaciones en la evolución de la infección por el SARS-CoV-2. La IL-6 producida en el pulmón estimula a los hepatocitos a producir proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva o el fibrinógeno, las cuales estimulan la hematopoyesis y específicamente la producción de plaquetas³⁹. Como consecuencia de la lesión pulmonar, se produce la liberación de micropartículas de activación por parte de las células sanguíneas. Esto, al igual que en las colagenopatías o en las enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, se asocia a una activación de la coagulación⁴⁰. Así, en diversos estudios de necropsias, se ha descrito un aumento de los fenómenos trombóticos en diferentes órganos. También cabe destacar el aumento sistémico de la adherencia y la permeabilidad endotelial, la reducción de óxido nítrico, el mayor número de plaquetas y monocitos, la mayor producción de ROS y lipoproteínas, y la mayor actividad de proteinasa, lo que puede llevar a una desestabilización de placas ateromatosas preexistentes y asociarse a un aumento de los infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares³⁸.

Líneas de investigación futuras

El SARS-CoV-2 es un virus que se ha extendido rápidamente por todo el mundo porque tiene dos características que lo hacen complicado: una capa-

cidad de transmisión buena y que no es tan letal como otros coronavirus (p. ej., el MERS). El mundo se ha visto abocado a cambios que hace poco más de 1 año eran impensables. La investigación en el área de la inmunología se ha visto muy reforzada. En el futuro, la investigación va a ir en dos líneas claras: por un lado, la prevención, con vacunas adaptadas a las nuevas variantes, lo que nos permitirá adaptarnos a la situación de forma más ágil; pero, por otro lado, es necesario dar respuesta a las personas que, a pesar de estar vacunadas, no han respondido. Es necesario disponer de tratamientos antivirales efectivos que sean capaces de bloquear la replicación viral. También son necesarios anticuerpos sintéticos que sean capaces de bloquear el virus. Pero, sobre todo, es necesario profundizar en cómo el virus es capaz de bloquear la respuesta inmunitaria y cómo es capaz de desencadenar una tormenta inflamatoria que tanto daño tisular puede generar. Queda, en definitiva, mucho camino por recorrer.

Conclusiones

En conclusión, parece que la mayoría de los daños orgánicos en casos graves de COVID-19 ocurren a través de un mecanismo inmunomediado, aunque el SARS-CoV-2 es el iniciador necesario. El espectro de la enfermedad es sistémico y, dado que no todos los pacientes compartirán el mismo patrón en la evolución, la búsqueda de factores predictivos para identificar rápidamente pacientes más propensos a evolucionar hacia cuadros potencialmente mortales es de gran importancia. En casos graves, el patrón de rápida evolución de la enfermedad hace necesario el tratamiento temprano. Ser capaces de bloquear la actividad viral en los primeros instantes de la infección cuando esta está inhibiendo la respuesta inmunitaria sería un primer paso fundamental. Para ello, se necesita disponer de antivirales efectivos y favorecer su administración precoz. Como esto no siempre es posible en la práctica clínica habitual, también es esencial disponer de tratamientos antiinflamatorios efectivos que sean capaces de modular e inhibir la respuesta inflamatoria descontrolada para limitar al máximo el daño inmunoinducido. En definitiva, la implicación del virus y los mecanismos dependientes del huésped en la patogenia de la enfermedad por el SARS-CoV-2 sugieren que cualquier estrategia terapéutica debe

combinar fármacos antivirales y adyuvantes para modular las respuestas del huésped. Aunque esta infección lleva poco tiempo entre nosotros, el daño causado ha sido intenso y profundo, pero el conocimiento de las bases fisiopatológicas de su patogenia ha llevado a elaborar estrategias terapéuticas que han permitido mejorar la supervivencia de las personas infectadas y hacer que estemos cada vez más cerca del control definitivo de la infección.

Bibliografía

- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727-33.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
- Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol*. 2017;3(1):vex012.
- Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, Cardellichio CB, Shapiro LH, Look AT, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature*. 1992;357(6377):420-2.
- Moazzam M, Sajid MI, Shahid H, Butt J, Bashir I, Jamshaid M, et al. Understanding COVID-19: From Origin to Potential Therapeutics. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):5904.
- Vlasak R, Luytjes W, Spaan W, Palese P. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(12):4526-9.
- Kim D, Lee J-Y, Yang J-S, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*. 2020;181(4):914-21.e10.
- Knoops K, Kikkert M, Worm SHE van den, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, Koster AJ, et al. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol*. 2008;6(9):e226.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102-8.
- Hoffmann M, Kleine-weber H, Schroeder S, Mu MA, Drosten C, Po S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Article SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:1-10.
- Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(14):5871-6.
- Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(6):439-50.
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15):778-85.
- Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):558-70.
- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41.
- Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol*. 2012;2(3):264-75.
- Chu H, Chan JF-W, Wang Y, Yuen TT-T, Chai Y, Hou Y, et al. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1400-9.
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016-35.e19.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
- Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(5):259-60.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.
- Huang B. Mucins produced by type II pneumocyte: culprits in SARS-CoV-2 pathogenesis. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(7):1823-5.
- Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
- 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;395(10223):497-506.
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827.

28. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020;189(3):428-37.
29. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1937-42.
30. Jordan SC. Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses. *Clin Exp Immunol.* 2021;204(3):310-20.
31. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI insight.* 2019;4(4):e123158.
32. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361(9371):1767-72.
33. Chen X, Pan Z, Yue S, Yu F, Zhang J, Yang Y, et al. Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):180.
34. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):697-706.
35. Moore BJB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-4.
36. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059-63.
37. Fujii T, Hayashi S, Hogg JC, Mukae H, Suwa T, Goto Y, et al. Interaction of alveolar macrophages and airway epithelial cells following exposure to particulate matter produces mediators that stimulate the bone marrow. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27(1):34-41.
38. Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, Maticic C. A rampage through the body. *Science.* 2020;368(6489):356-60.
39. Ropa J, Cooper S, Capitano ML, Van't Hof W, Broxmeyer HE. Human Hematopoietic Stem, Progenitor, and Immune Cells Respond Ex Vivo to SARS-CoV-2 Spike Protein. *Stem Cell Rev reports.* 2021;17(1):253-65.
40. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, Martínez-Colón GJ, McKechnie JL, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1070-6.