

Bases fisiopatológicas de las manifestaciones clínicas de la COVID-19 Physiopathologic bases of the clinical manifestations of COVID-19

^IDr. Norberto Esqueff Díaz

^{II}Dr. Erie Rafael Roche González

^{III}Dra. Dianelys Jacomino Fernández

^{IV}Dra. Lidia Sánchez Gutiérrez

^IEspecialista de I grado en Dermatología y II grado en Medicina General Integral. Asistente. Hospital Materno Infantil "Comandante Manuel Piti Fajardo". Facultad de Ciencias Médicas de Mayabeque. Güines, Cuba. Correo electrónico: norbertoesqueff84@gmail.com

^{II}Médico General Básico. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba. Correo electrónico: erikrafael@infomed.sld.cu

^{III}Especialista de II grado en Medicina General Integral. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. Policlínico Docente "Martha Martínez Figuera". Facultad de Ciencias Médicas de Mayabeque. Güines, Cuba. Correo electrónico: dianelys.jacomino@infomed.sld.cu.

^{IV}Especialista de I grado en Medicina General Integral. Asistente. Policlínico Docente "Martha Martínez Figuera". Facultad de Ciencias Médicas de Mayabeque. Güines, Cuba. Correo electrónico: lidasg@infomed.sld.cu

Autor para la correspondencia. Dr. Norberto Esqueff Díaz. Correo electrónico: norbertoesqueff84@gmail.com

RESUMEN

Introducción:

El aumento de los casos a nivel mundial, los estudios fisiopatológicos, el espectro clínico y la aparición de nuevos síntomas de la COVID-19 han permitido una mejor definición.

Objetivo:

Describir aspectos relacionados con las bases fisiopatológicas de las manifestaciones clínicas de la COVID-19.

Métodos:

Se realizó una revisión integradora en las bases de dato PubMed y Google Académico, en el mes de enero del año 2021. Los criterios de selección fueron: artículos con acceso gratuito al texto completo, publicados en español e inglés. Fueron excluidos los estudios duplicados y otros de calidad científica baja, que fueron evaluados a través de la lectura crítica y especializada. Se seleccionaron 39 artículos como referencia.

Conclusiones:

La respuesta inmune y la tormenta de citoquina son dos de los factores fisiopatológicos claves,

que agravan la enfermedad. El SAR-CoV-2 es un virus que causa múltiples afectaciones multiorgánicas.

Palabras clave: fisiopatología, manifestaciones clínicas, COVID -19

Descriptores: COVID -19/ fisiopatología; signos y síntomas

ABSTRACT

Introduction:

The increases of cases at worldwide, the physiopathologic studies, the clinical spectrum and the appearance of new symptoms of COVID-19 have made possible a better definition.

Objective: To describe aspects related to the physiopathologic bases of the clinical manifestations of COVID-19.

Methods: An integrated revision in the data bases PubMed and Google scholar, in January, 2021 was carried out. The criteria of selection were: articles with free access to the total text, published in Spanish and English. Duplicated studies and those with low scientific quality were excluded, they were evaluated by the critical and specialized reading. 39 articles were selected as references.

Conclusions: The immune response and the storm of cytokine were two of the key physiopathologic factors that aggravate the disease. SAR-CoV-2 is a virus that causes several multi-organs disorders.

Key words: physiopathology, clinical manifestations, COVID -19

Descriptors: COVID -19/ physiopathology; signs and symptoms

Historial del trabajo

Recibido:13/01/2021

Aprobado:15/04/2022

Publicado:30/09/2022

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se identifica por primera vez en Wuhan, China, el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (virus SARS-CoV-2), la enfermedad resultante es la COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019). El pasado 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara la enfermedad como pandemia y desde entonces se ha convertido en una grave amenaza para la salud pública.^(1,2)

En lo sucesivo la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la etiopatogenia de esta nueva enfermedad se hace una prioridad. La urgencia que la gravedad de la situación demandaba, acapara los esfuerzos de la comunidad científica internacional. Aún falta por comprender algunos elementos involucrados en el proceso de enfermedad por este agente biológico, sin embargo, se han dado importantes pasos en el campo de la investigación biomédica y la clínica, entorno al SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia *coronaviridae*. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: *alphacoronavirus*,

betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus.^(3,4) Muchos coronavirus de los cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos, por lo tanto, son de interés veterinario.

Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete y pertenecen a uno de los dos primeros géneros mencionados. Desde el punto de vista ecoepidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad o coronavirus humanos, HCoV y coronavirus zoonóticos. Los coronavirus humanos circulan en la población de todos los continentes y causan enfermedad respiratoria leve.^(5,6) Se estima que producen entre el 10 % y el 30 % de los casos de resfriado común. Por el contrario, los coronavirus zoonóticos circulan de forma transitoria; pero pueden generar grandes epidemias de enfermedad respiratoria grave.⁽⁷⁾

El origen de los coronavirus de importancia médica, incluidos los coronavirus humanos, parece ser zoonótico.^(7,8) En particular, los betacoronavirus zoonóticos son coronavirus de murciélagos, estos pueden ser la fuente para el hombre ya sea de manera directa o a través de un hospedero intermediario, este para el SARS- CoV- 2 se cree que es la civeta, un animal silvestre del grupo de los vivérridos y para el MERS-CoV es el dromedario.⁽⁹⁾ Aún no es claro, cuál ha sido el intermediario para el SARS- CoV- 2, o si pasa del murciélago al humano.

Con el aumento de casos a nivel mundial los estudios fisiopatológicos y el espectro clínico de COVID-19, se define mejor, a la vez que aparecen nuevos síntomas, el objetivo de este estudio es describir aspectos relacionados con las bases fisiopatológicas de las manifestaciones clínicas de la COVID-19

MÉTODOS

Se realizó una revisión integradora de la literatura. Esta facilitó la formulación de conclusiones globales basadas en las investigaciones analizadas, reflexiones sobre la realización de las investigaciones futuras y las implicaciones prácticas de los conocimientos identificados.

Para su realización se tuvo en cuenta: la identificación del tema y la formulación de la pregunta orientadora, búsqueda en la literatura, definición de informaciones a ser extraídas de los estudios seleccionados; análisis críticos de los estudios incluidos, interpretación de los resultados y síntesis del conocimiento.

La pregunta orientadora de la investigación fue: ¿Cuáles son las evidencias científicas actualizadas acerca de la fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la COVID-19?

La búsqueda bibliográfica se realizó en enero del 2021, en la base de datos: PubMed y Google académico y se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: fisiopatología, manifestaciones clínicas, síntomas, sintomatología, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus y síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Se usaron los descriptores por el operador booleano AND y OR.

Los criterios de selección fueron: artículos con acceso gratuito al texto completo, publicados en español e inglés. Fueron excluidos los duplicados y la calidad científica fue baja, se

evaluaron a través de la lectura crítica. Se consultaron 140 relacionados con los términos de búsqueda, de ellos fueron seleccionados 39.

En dichas bases de datos se concretaron los descriptores a utilizar en la búsqueda bibliográfica integradora a través de una consulta mediante el vocabulario estandarizado y trilingüe, español, inglés y portugués. Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de la Biblioteca Virtual en Salud y de los Medical Subjects Headings (MeSH) de la Biblioteca Nacional de Estados Unidos, tras un consenso de la investigación.

DESARROLLO

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm.⁽¹⁰⁾ Su genoma está constituido por ARN de cadena sencilla, con polaridad positiva y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos. Poseen una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína de nucleocápside (N). La proteína N es la única presente en la nucleocápside y se une al genoma viral en forma de rosario, se cree que participa en la replicación del material genético viral, en la célula y en su empaquetamiento, en las partículas virales.⁽¹¹⁾

Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, o espícula), esta le da al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular. Las funciones de las proteínas M y E, aún no están bien establecidas; pero se considera que pueden participar en el ensamblaje y liberación del virión.^(10,11)

El genoma viral es notable por su extensión de 30 kb con 15 marcos de lectura abiertos (ORFs, del inglés, Open Reading Frames), que le permiten formar hasta 28 proteínas, un número inusual elevado para un virus con genoma ARN de cadena simple.⁽¹¹⁾

La mayoría de las proteínas codificadas en dichos ORFs no hacen parte de la estructura del virión y se denominan no estructurales. El genoma cuenta con un extremo 5' no codificante, este tiene un gorro o *cap* y un extremo 3' con una cola de poli (A) que le permiten actuar como ARN mensajero (ARNm). Las dos terceras partes codificantes del genoma hacia el extremo 5' están ocupadas por los ORFs 1a y 1b, estos generan poliproteínas largas que mediante proteólisis producen una gran cantidad de proteínas no estructurales de tamaño variable.^(11,12)

Entre estas se destacan la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), una helicasa y dos proteasas, estas últimas se encargan, de partir las poliproteínas en sus fragmentos funcionales. La otra tercera parte del genoma, hacia el extremo 3', contiene los ORFs correspondientes a las proteínas estructurales (S, E, M y N) y a otras nueve proteínas pequeñas de función desconocida, que se traducen a partir de ARN mensajeros subgenómicos.⁽¹²⁾

Interacción virus – célula

Al llegar a la célula diana, la proteína S se une al receptor en la membrana celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 por sus siglas en inglés). La proteína S es luego clivada

por una proteasa celular (TMPRSS2), en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD, del inglés, Receptor Binding Domain), en tanto que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular.⁽¹¹⁻¹³⁾

Luego de su entrada a la célula, mediante la formación de un endosoma, el virus es desenvuelto y el ARN viral es liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la traducción de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, estas realizan la replicación del genoma viral.

Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de ARNm transcritos desde la hebra de polaridad negativa que se forma durante la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, se forman las nuevas partículas virales.

Las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis.⁽¹³⁾

En la actualidad, se evocan varios factores cuando de fisiopatología de la COVID -19 se habla: la interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), afinidad por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la respuesta inmune, tormenta de citoquinas y la interacción que existe entre la coagulación y el sistema microvascular.^(9,14,15)

Dinámica de la respuesta inmune

La infección por SARS-CoV-2, activa el sistema inmune innato, genera una respuesta excesiva que puede estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar de forma eficaz el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, este se propaga de forma más energética y produce daño tisular pulmonar, esto activa a los macrófagos y granulocitos con la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias.⁽¹⁵⁾

El circuito de activación de esta vía inmunitaria a partir de la activación de linfocitos T helper (Th) CD4+ y CD8+ aberrantes se produce en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, ingresados en UCI, comparados con los no ingresados en esta y con controles sanos. Existe una correlación directa entre mayor proporción de células TCD4+ productoras de interleuquinas IL -6 y GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos) con la gravedad de los casos de COVID-19.^(15,16)

Estudios han observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave. Esta hiperactivación resulta insuficiente para controlar la infección y conduce a una depleción linfocitaria asociada a mayor daño tisular que es observable en la clínica, en pacientes graves que presentan linfopenia e hiperferritinemia. Esta hiperactivación se ha denominado síndrome de liberación de citoquinas (CRS), por sus siglas en inglés), que está asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19.⁽¹⁵⁾

El CRS se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan altas proporciones de citoquinas proinflamatorias.⁽¹⁷⁾

Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la IL-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8, también se han descrito durante el CRS.⁽¹⁸⁾

El CRS se ha observado en otras infecciones virales como SARS, MERS o Ébola, aunque a través de la alteración de distintas vías.⁽¹⁹⁾

En pacientes con COVID-19, su patogénesis aún no se conoce, se ha observado una mayor concentración plasmática de varias citoquinas y quimioquinas elevadas en el plasma de pacientes con COVID-19, como interleuquinas, factor estimulante de colonias de granulocitos; factor estimulante de colonia de macrófagos, proteína interferón inducida por gamma; proteína quimiotáctica de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa; factor de crecimiento de hepatocitos, IFN-gamma y factor de necrosis tumoral alfa.⁽¹⁵⁾

En cuanto a la clínica, el paciente puede manifestar sintomatología variada, según la etapa en que se encuentre:

- Etapa 1: La multiplicación viral justifica los síntomas de los primeros 7 días, como rinorrea, estornudos, pérdida del olfato y pérdida del gusto.⁽¹⁵⁾
- Etapa 2 A: Pulmonar moderada (sin hipoxemia pulmonar).⁽¹⁵⁾
- Etapa 2 B: Neumonía e hipoxia graves. La secreción incontrolada de toda la cascada proinflamatoria de moléculas, conduce a la lesión de los tejidos y la apoptosis de las células endoteliales y epiteliales, estas dañan las estructuras pulmonares microvasculares y alveolares constituyentes de la barrera aire – sangre, que provoca una fuga capilar y edema alveolar,⁽¹⁵⁾ esto conduce al trastorno de la difusión de gases por un compromiso sustancial de la hematosis. Esto se traduce en desbalance de las presiones parciales de gases arteriales (sobre todo hipoxia).

El aumento rápido de las citoquinas y quimioquinas atrae muchas células inflamatorias, como neutrófilos y monocitos, esta infiltración excesiva incrementa la inflamación.^(15,16)

- Etapa 3: La respuesta inmune adaptativa se une a la lucha contra el virus. Las células T CD4 + estimulan a las células B para que produzcan anticuerpos específicos frente al virus, y las células T CD8 + eliminan a las células infectadas a través de mecanismos citotóxicos. Las células T auxiliares producen citoquinas proinflamatorias para ayudar a las células defensoras.^(14,15) La inmunidad humoral también es activada. Se sabe que el sistema del complemento es activado a través de la vía de la lectina. A su vez los anticuerpos son esenciales para combatir la infección viral.⁽¹⁵⁾

Interacción con la coagulación y el sistema microvascular.

La activación excesiva del sistema inmune innato que causa tormentas de citoquinas, ocasiona daño del sistema microvascular y activa el sistema de la coagulación e inhibición de la fibrinólisis. La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de falla multiorgánica.⁽¹⁶⁾

Los niveles de antitrombina son menores en casos de COVID-19 y los niveles de dímero D y fibrinógeno son mayores que en la población general. La progresión de la gravedad de la enfermedad va ligada a un aumento gradual del dímero D.^(15,16)

Estos hallazgos apoyan la teoría del desarrollo de coagulopatía de consumo en infecciones por SARS-CoV-2, que empeora el pronóstico. Aunque el mecanismo no está por completo establecido, hay varias causas que pueden contribuir a este fenómeno.^(15,16)

La IL-6 desempeña un papel importante en la red de mediadores inflamatorios y puede causar trastornos de la coagulación a través de diversas vías, como la estimulación hepática para la síntesis de trombotina y fibrinógeno, aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, expresión de los factores tisulares de los monocitos y la activación del sistema de coagulación extrínseco. La trombotina generada a su vez puede inducir al endotelio vascular a producir más IL-6 y otras citoquinas. Las tormentas de citoquinas y los trastornos de la coagulación de este modo se retroalimentan.^(15,16)

La alteración de las plaquetas, puede presentarse por varias vías: daño indirecto mediante invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea o daño directo mediante la activación del complemento. La inflamación producida en el pulmón junto con la hipoxia de los casos con neumonía, causa la agregación plaquetaria y la trombosis, con un aumento de consumo de las plaquetas. Todos estos factores contribuyen a desencadenar el estado de hipercoagulabilidad que se observa en los casos de COVID-19.⁽¹⁶⁾

Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

La proteína de membrana ACE2, es el receptor funcional para el virus. Esta molécula se encuentra difundida en diferentes órganos y tipos celulares del cuerpo, como el endotelio de los vasos sanguíneos, neumocitos tipo 2; células inmunes y células dendríticas, enterocitos del intestino delgado; células renales, cardíacas e incluso en el sistema nervioso por solo citar algunos ejemplos, aunque su cuantía es mayor en los pulmones.⁽¹⁷⁾ Este hecho explica el predominio de manifestaciones respiratorias y al mismo tiempo la susceptibilidad sistémica a la infección viral.

La ACE2 es una exopeptidasa de membrana. La función de la ACE2 es la transformación de la Angiotensina II, en Angiotensina 1–7. Los productos finales liberados tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Estos efectos, reducen la presión arterial, contrarregulan la acción de la Angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares.^(17,18)

En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA y la sobreexpresión del ACE2 protege frente al mismo. Por el contrario, la enzima convertidora de la Angiotensina (ACE), que transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, favorece efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial.⁽¹⁸⁾

Se ha observado que los casos graves de COVID-19, presentan niveles de Angiotensina II muy elevados.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ El nivel de Angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral del

SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede estar en relación con la inhibición de la ACE2 por parte del virus.^(18,19)

Se plantea que el período de incubación más habitual está entre 4 a 6 días, aunque puede llegar hasta los 14 días. La media de edad de los pacientes afectados está entre 47 y 56 años, con un predominio por el sexo masculino. Se describen pocos casos en niños, con escasa sintomatología y muy buen pronóstico de forma general.⁽¹⁹⁾

En el 18 % de todos los casos, se observa una ausencia de síntomas y signos propios de la enfermedad, son asintomáticos, estos casos se detectan por búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares donde se realizan pruebas diagnósticas, pesquisas activas. Los pacientes asintomáticos se encuentran más con más frecuencia en edades pediátricas, se observan que algunos de ellos presentan alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales y alteraciones analíticas, como la elevación de la fosfatasa.⁽²⁰⁾

Los síntomas y signos más frecuentes se describen en China: 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen: fiebre, 87.9 %, tos seca ;67.7 %, astenia, 38.1 %; expectoración, 33.4 %, disnea, 18.6 %; dolor de garganta, 13.9 %, cefalea,13.6 %; mialgia o artralgia, 14.8 %, escalofríos, 11.4 %; náuseas o vómitos, 5 %, congestión nasal, 4.8 %; diarrea, 3.7 %; hemoptisis, 0.9 % y congestión conjuntival, 0.8 %.^(1,21)

En Europa, con 14.011 casos confirmados notificados al Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy) por 13 países el 97 % de Alemania, los síntomas más frecuentes son: fiebre 47 %, tos seca o productiva 25 %, dolor de garganta 16 %, astenia 6 % y dolor 5 %. En España, con 18.609 casos notificados, los síntomas más frecuentes son: Fiebre o reciente historia de fiebre 68.7 %, tos 68.1 %, dolor de garganta 24.1 %, disnea 31 %, escalofríos 27 %, vómitos 6 %, diarrea 14 % y otros síntomas respiratorios 4.5 %.⁽⁵⁾ Sin embargo en Estados Unidos predominaron los síntomas respiratorios según estudio realizado en Nueva York.⁽²²⁾

Sintomatología respiratoria

En la enfermedad no complicada se presentan signos no específicos como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, ligera cefalea, malestar general. No hay signos de deshidratación, disnea o sepsis. Los pacientes ancianos e inmunodeprimidos pueden presentar signos atípicos. Pueden existir manifestaciones digestivas como náuseas, vómitos y diarreas. Es en esencia un cuadro indistinguible de otras afecciones virales respiratorias.⁽²³⁾

Infección no complicada de las vías respiratorias bajas no complicadas, neumonía ligera: además de los síntomas anteriores los pacientes pueden presentar fiebre, puede existir tos que puede ser productiva, polipnea, con estertores húmedos, crepitantes o presentarse como una neumonía atípica; pero sin signos de gravedad y con una SpO₂ con aire ambiental > 90 %. No existen signos de insuficiencia respiratoria ni de gravedad.⁽²³⁾

Neumonía grave: presencia de tos productiva, con fiebre, aleteo nasal, taquipnea, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por min, limitación de la expansibilidad torácica, con estertores húmedos crepitantes o presentarse como una neumonía atípica; pero con signos de gravedad. Puede existir tiraje intercostal o supraesternal, cianosis central, con SpO₂ con aire

ambiental <90 % y dolor pleurítico. Puede producir y asociarse a un síndrome de distrés respiratorio agudo.⁽²³⁾

Sintomatología extrapulmonar

Afectación neurológica

En un estudio^(21,22) se han descrito casos de síndrome de Guillain-Barré y en otra investigación realizada con 214 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan, el 36 % tenían síntomas neurológicos: mareo 17 %, alteración del nivel de conciencia 7 %, accidente cerebrovascular 28 %, ataxia 0.5 %, epilepsia 0.5 % y neuralgia 2.3%. También se han descrito casos de síndrome de Guillain-Barré.⁽²⁴⁾

Afectación cardiovascular

Se plantea que alrededor del 20 % de los pacientes con COVID-19 confirmados por la enfermedad, puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardíaco o el daño miocárdico agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios.⁽²²⁾

Se sugieren varios mecanismos que pueden conducir a esto:

- El primero está relacionado con la expresión de ACE2 en cardiomiocitos. La unión de SARS-CoV-2 a ACE2 puede provocar alteraciones en las vías de señalización relacionadas con ACE2 y causar inflamación local.⁽²⁴⁾
- El segundo mecanismo posible es la lesión cardíaca aguda provocada por la tormenta de citoquinas que se desencadena por un desequilibrio entre las células T auxiliares tipo 1 y tipo 2.^(15,24)

En la mayoría de los casos de curso grave de COVID-19, se informan niveles séricos elevados de citoquinas proinflamatorias.⁽²⁴⁾ Como resultado de esta respuesta inflamatoria sistémica, pueden ocurrir no solo lesiones cardíacas, sino también síndrome de insuficiencia multiorgánica.

- El tercer mecanismo posible es el efecto de la inflamación sistémica. Es el aumento del flujo sanguíneo coronario que puede conducir a un infarto de miocardio debido a la rotura de la placa aterosclerótica.^(24,25)
- El cuarto mecanismo posible es la hipoxemia como resultado de lesión pulmonar aguda que conduce a deterioro de la relación miocárdica de la demanda de oxígeno-suministro, estrés oxidativo, acidosis intracelular y daña las células miocárdicas.⁽²⁵⁾
- Un quinto mecanismo planteado es el desequilibrio electrolítico, la hipocalcemia debido a la interacción SARS-CoV-2, con el sistema renina angiotensina-aldosterona.^(17,18,25)

Los hallazgos patológicos varían desde un cambio mínimo a infiltración inflamatoria intersticial y necrosis. Las manifestaciones clínicas cardiovasculares de COVID-19, incluyen elevación de biomarcadores cardíacos, arritmia cardíaca, tromboembolismo arterial y venoso, shock y paro cardiogénico.⁽²⁴⁾

Afectación oftalmológica

En un grupo de 534 pacientes confirmados en Wuhan, se detectan en el 20.9 % ojo seco,

12.7 % visión borrosa; 11.8 % sensación de cuerpo extraño y 4.7 % congestión conjuntival, el 0.5 % la presentan como primer síntoma.^(1,21,26)

Afectación otorrinolaringológica

Se describen como síntomas más frecuentes el dolor facial, la obstrucción nasal; la disfunción olfatoria y del gusto. La frecuencia con la que presentan la hiposmia-anosmia y la hipogeusia –disgeusia, están descritas entre el 5 % y el 65 % de los casos, según las series, en muchos casos el primer síntoma.⁽²⁷⁾

La pérdida de gusto y olfato son los síntomas que mejor predicen la enfermedad, entre los referidos por los casos con sospecha de COVID-19 que utilizan una aplicación de móvil de uso masivo en Reino Unido y Estados Unidos.^(27,28) En los resultados preliminares de la encuesta de cero prevalencias, en España, con una incidencia general de 5 % (IC 95 % 4.7 a 5.4), la prevalencia de las personas que habían tenido anosmia es de 43.3 % (IC 95 % 39.9 a 46.8).⁽²⁷⁾

Afectación dermatológica

Se han encontrado manifestaciones variadas que van desde erupciones tipo exantemáticas en el tronco, erupciones urticarianas y vesículas similares a varicela o púrpura. En los dedos de manos y pies lesiones acrocianóticas parcheadas de pequeño tamaño, a veces confluentes y en ocasiones con ampollas. Estas lesiones son similares a la perniosis, sabañones y aparecen con más frecuencia en los niños y adolescentes sin otros síntomas.^(21,28) Otros autores⁽²⁹⁾ citan cuadros acompañados por pitiriasis rosada, dermatitis del tórax y el cuello; hematomas, así como afectación de la boca y la lengua.

Afectación renal

Este es un órgano que representa un objetivo específico para el SARS-CoV-2, se descubre que los antígenos se acumulan en los túbulos renales, lo que sugiere que infecta el riñón humano, induce lesión renal aguda y contribuye a la propagación viral en el cuerpo. Se sugiere que las lesiones renales agudas pueden ser el resultado del síndrome de liberación de citocinas, en lugar de la replicación viral activa en el riñón.^(15,30)

Las características clínicas de las complicaciones relacionadas con los riñones incluyen hematuria, proteinuria. Las consecuencias hemodinámicas, proinflamatorias y proapoptóticas de la inflamación pulmonar, el síndrome de liberación de citocinas y la hipercoagulabilidad aumentan el riesgo de lesión renal aguda.^(15,16,30)

La insuficiencia renal aguda (IRA) puede ser común en pacientes con Covid-19, puede ser causada por depleción de volumen, falla multiorgánica; infección viral que conduce a la lesión tubular renal, procesos vasculares trombóticos; glomerulonefritis o rhabdomiólisis. Se presenta una enfermedad renal intrínseca que incluye procesos vasculares trombóticos, lesión de células tubulares mediadas por virus; también se han presentado en menos de 1 % lesión tubular proximal con Síndrome de Fanconi que se manifiesta con hipopotasemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica con anión gap normal e hipovolemia con pérdida de sodio. Su presencia se asocia con el riesgo mayor que conlleva a la muerte.^(30,31)

Afectación hepática

Puede ser causado por efectos citopáticos inducidos por SARS-CoV-2, que se une al receptor

de la enzima convertidora de angiotensina 2 e ingresa a las células objetivo para desregular la función hepática.^(17,18,32) Los linfocitos son importantes para inhibir las respuestas inmunes innatas hiperactivas durante la infección viral, la linfopenia típica durante la infección por SARS-CoV-2, alcanza a dar lugar a aumentos en interleucina 6, IL-10, IL-2, Niveles de IFN- γ y respuestas inflamatorias agravadas que no conducen solo a la lesión pulmonar; sino también a otros órganos incluido el hígado.⁽³³⁾

La linfopenia y el nivel de PCR se asocian con lesión de hígado, esto sugiere que la tormenta inflamatoria de citoquinas puede ser el mecanismo principal.^(15,33) Otro posible factor contribuyente es el alto nivel de presión espiratoria final positiva que causa congestión hepática y aumenta la presión auricular derecha e impide el retorno venoso.⁽³⁴⁾ El daño hepático en pacientes con infección por SARS-CoV-2 puede no ser causado de manera directa por una infección viral; sino por la respuesta inflamatoria sistémica causada por medicamentos terapéuticos o neumonía.

Afectación endotelial

También expresa receptores ACE2, se ha demostrado su participación a través de lechos vasculares de diferentes órganos, en una serie de pacientes con COVID-19.

Se provoca disfunción endotelial generalizada asociada con la apoptosis, esta es un determinante principal de la disfunción microvascular al cambiar el equilibrio vascular hacia una mayor vasoconstricción, con posterior isquemia orgánica; inflamación con edema tisular asociado y un estado procoagulante.⁽³⁵⁾

Estudios⁽³⁵⁾ sugieren que la infección por SARS-CoV-2 facilita la inducción de endotelitis en varios órganos, como consecuencia directa de la participación viral y de la respuesta inflamatoria del huésped. Además, la inducción de apoptosis y piroptosis, puede tener un papel importante en su lesión

Afectación del sistema reproductor masculino

Se ha descubierto que la hormona luteinizante en suero, aumenta de manera significativa; pero la proporción de testosterona a LH y la proporción de la hormona folículo estimulante a LH disminuye. Se informa que ACE2 se expresa alto, en células de Leydig y células en conductos seminíferos en los testículos, el virus puede unirse a dichas células y daña el tejido testicular.^(21,36)

En los hombres existe retraso de la eliminación viral de SARS-CoV-2, en comparación con las mujeres. Se sugiere que existe un potencial hipogonadismo y se debe prestar atención al efecto del SARS-CoV-2 en el sistema reproductivo. Existen muestras de biopsia testicular que son negativas para el SARS-CoV-2, esto justifica que se debe realizar una mayor investigación en cuanto a este tema.⁽³⁶⁾

Afectación del sistema reproductor femenino

Se plantea que ACE2 se expresa en el ovario, el útero, la vagina y la placenta y existe la posibilidad de transmisión de madre a hijo y sexual.^(21,36) Angiotensina II, ACE2 y Angiotensina 1 a 7, influyen sobre el desarrollo del folículo y la ovulación, modulan la angiogénesis y la degeneración lútea e intervienen en los cambios regulares en el tejido endometrial y el

desarrollo embrionario.^(17,36) Si se tienen en cuenta estas funciones, la COVID 19 puede alterar las funciones reproductivas femeninas mediante la regulación de ACE2.

Afectación hematológica

Se ha indicado que el virus es un factor causal de púrpura trombocitopénica inmune.⁽³⁷⁾ Un estudio⁽³⁶⁾ ha mostrado que el ORF8 y una glicoproteína de superficie pueden unirse a la porfirina, de manera respectiva. A la vez las proteínas ORF1ab, ORF10 y ORF3a podrían coordinar el ataque del hem en la cadena 1-beta de la hemoglobina y disociar el hierro para formar la porfirina, esto disminuye su capacidad para transportar oxígeno y dióxido de carbono.⁽³⁷⁻³⁹⁾

Se describe mayor incidencia de fenómenos trombóticos asociados a los casos de COVID-19 que se manifiestan como infarto cerebral, isquemia cardiaca; muerte súbita, embolismos; trombosis venosa profunda, también se observa mayor incidencia de sangrados.^(25,29)

Afectación gastrointestinal

Se han diagnosticado cuadros de pancreatitis leve, con niveles elevados de amilasa y lipasa y en ocasiones, alteraciones en las imágenes, en pacientes leves y graves.⁽³⁸⁾

Se plantea que la interacción entre SARS-CoV-2 y ACE2 puede provocar diarrea al encontrarlo en enterocitos, células glandulares gástricas y epitelios duodenales. Los enterocitos que expresan ACE2 son invadidos por SARS-CoV-2, lo que lleva a la mala absorción, secreción intestinal desequilibrada y activada del sistema nervioso entérico que produce diarrea.^(22,32)

En segundo lugar, el SARS-CoV-2 daña de forma indirecta al sistema digestivo, a través de una cadena de respuestas inflamatorias, la flora del tracto digestivo se afecta con el tracto respiratorio a través de regulación inmune, el llamado eje intestino, pulmón.⁽³²⁾

La anorexia es el síntoma gastrointestinal más común, seguido de diarrea, náuseas, vómitos y dolor o molestias abdominales y se detecta ARN del virus, en muestras de heces, incluso en heces recolectadas después de que las muestras respiratorias dan negativo.⁽³²⁾

CONCLUSIONES

Se concluye que la respuesta inmune y la tormenta de citoquinas son dos de los factores fisiopatológicos claves en el empeoramiento de la enfermedad. El SARS-CoV-2 es un virus causante de múltiples afectaciones multiorgánicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Organización Mundial de la Salud [Internet]. GINEBRA: OMS; © 2021[citado 21 Jun 2021]. Covid-19: cronología de la actuación de la OMS. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- 2.World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; [Internet]. 2021 [citado 20 Ene 2021]. Timeline of WHO's response to COVID-19. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
- 3.Worldometers.info [Internet]. Dover: Dadax LLC;©2021[citado 23 Jul 2021] Covid-19

- coronavirus pandemic. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19. *Studies Needed*. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar [citado 4 Mar 2020];382(13):1194-6. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp2002125?articleTools=true>
5. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Solna : European Centre for Disease Prevention and Control; © 2021 [citado 21 Jun 2021]. Case definition and European surveillance for covid-19, as of 2 March 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid19/surveillance/case-definition>
6. Serra Valdés MA. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. *Rev Haban Cienc Méd* [Internet]. 2020 Feb [citado 20 Jul 2020];19(1):1-5. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000100001&lng=es
7. Li Q, Guan X, Wu P. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 25 Mar 2020]. 382(13):1199-207. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121484/>
8. Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2020 [citado 13 Dic 2021]; 28(6):715–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220587/>
9. Walker A, Boyce A, Duggal P, Thio CL, Geller G. Genomics and infectious diseases: expert perspectives on public health considerations regarding actionability and privacy. *Ethics Hum Res* [Internet]. 2020 May [citado 13 Dic 2021];42(3):30-40. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/eahr.500051>
10. 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. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Feb [citado 28 Mar 2020];8(4):420-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221326002030076X?via%3Dihub>
11. Greninger AL. Societal implications of the internet of pathogens. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2019 [citado 13 Dic 2021];57(6):e01914–e18. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/JCM.01914-18>
12. Marchant G, Barnes M, Evans JP, LeRoy B, Wolf SM, Law Seq Liability Task Force. From genetics to genomics: facing the liability implications in clinical care. *J Law Med Ethics* [Internet]. 2020 Mar;48(1):11-43. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1073110520916994>
13. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause-China [Internet]. Berna: World Health Organization; 2020 [citado 13 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>
14. Burki T. The online anti-vaccine movement in the age of COVID-19. *The Lancet Digital Health* [Internet]. 2020 [citado 12 Feb 2021];2(10):e504-e5. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2589-7500\(20\)30227-2](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(20)30227-2)
15. Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnóstica y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). *CorSalud* [Internet]. 2020 [citado 14 May 2020];12(1):60-3. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/615/1096>
16. X. Li. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* [Internet]. 2020 [citado 17 Abr 2020];10(1). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>

17. Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 [citado 27 Abr 2020];16;181(2):271-80.e8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/>
18. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Killebrands JL, Navis GL, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* [Internet]. 2020 [citado 23 Jun 2021]; 251:228-48. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/path.5471>
19. Cepero Llauger K, Pardo Ramírez I, Gómez León M. Respuesta inmunitaria y trombótica en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda en la neumonía por SARS-CoV-2. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2020 [citado 14 May 2020];10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/782/820>
20. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Informe epidemiológico COVID-19, 27/11/2020. [citado 27 nov 2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/>
21. Huang C, Wang Y, Li X, Lili R, Jianping Z, Yi H, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 30 Jun 2020];395:497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
22. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson DW, the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 31 Jul 2021];323(20):2052-59. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184/>
23. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm* [Internet]. 2020 Apr [citado 18 Ene 2022];18(4):508-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7729277/pdf/main.pdf>
24. Raahimi MM, Kane A, Moore CE, Alareed AW. Late onset Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of "long COVID-19 syndrome"? *BMJ Case Rep* [Internet]. 2021 [citado 18 Ene 2022]; 14(1):e240178. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7813388/>
25. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med* [Internet]. 2019 [citado 18 Ene 2022];47(1): 3- 14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6298815/>
26. Brito Zerón P, Conangla L, Kostov B, Moragas A, Ramos M, Sequeira E, et al. Manifestaciones persistentes de la COVID-19. Guía de práctica clínica [Internet]. Barcelona: Sociedad Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC), 2020.p. 1-43. Disponible en: <https://mariamontanavivas.wordpress.com/2021/01/19/manifestaciones-persistentes-de-la-COVID-19-guia-practica-clinica-gratuito/>
27. Sahoo PR, Sahu M, Surapaneni PS, Maiti A, Vankamamidi R, Panda N, et al. Evolution of olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients in India. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2021 Aug [citado 18 Ene 2022];278(8):2875-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7779103/>
28. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2020 [citado 17 Abr 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1279870/retrieve>

29. Gómez Tejada JJ, Dieguez Guach RA, Pérez Abreu MR. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 17 Abr 2020];19(Supl.):e3328. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3328/2577>
30. Rodríguez López IR, Hernández Gil E. Manejo de la COVID-19 en Cuba. Su relación con la inmunología. *Medimay* [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 28(1):105-22. Disponible en: <http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1948>
31. Infomed infecciones por coronavirus. [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas/INFOMED; ©2020 [citado 2020 Mar 24]. Actualización epidemiológica. Nuevo coronavirus (2019-nCoV). Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/2020/03/24/nuevo-coronavirus-2019-ncov-actualizacion>
32. Guía de síntomas: cómo diferenciar al dengue del coronavirus [Internet]. Madrid: Mundo Sano; c1993-2021 [citado 16 Ago 2021]; Fundación Mundo Sano [aprox. 6 p.] Disponible en: <https://www.mundosano.org/es/guia-de-sintomas-como-diferenciar-al-dengue-del-coronavirus/>
33. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020 Jan [citado 23 Mar 2020];92(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.26048>
34. 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* [Internet]. 2020 Feb [citado 4 Mar 2020];382:727-33. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
35. García-Lledó A, Del Palacio-Salgado M, Álvarez-Sanz C, Pérez-Gil MM, Cruz-Díaz Á. Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas. *Rev Clin Esp*. 2021. Ene 16 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.01.001> PMID: 33495655
36. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* [Internet]. 2020 [citado 17 Abr 2020];109(6);100-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32202343>
37. Hernández Pérez R, Aguilar Hernández I, Hernández Núñez A, Hernández Sánchez Y, Lemus Lima E. COVID-19: apuntes desde una revisión integradora. *Medimay* [Internet]. 2020 [citado 15 Oct 2020];27(3):396-410. Disponible en: <http://medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1761>
38. Chen N, Zhou M, Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 28 Mar 2020];395(10223):507-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/>
39. Pérez Abreu MR, Gómez Tejada JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 Abr [citado 10 Feb 2022]; 19(2):e3254. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es. Epub 22-Abr-2020

Conflicto de intereses.

Los autores declaran que no existe conflicto de interés para la publicación del artículo.

Citar como: Esqueff Díaz N, Roche González R, Jacomino Fernández D, Sánchez Gutiérrez L. Bases fisiopatológicas de las manifestaciones clínicas de la COVID-19. Medimay [Internet]. 2022 Jul-Sep[citado: fecha de acceso]; 29(3):447-62. Disponible en: <http://medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1861>

Contribución de autoría.

Participación según el orden acordado por cada uno de los autores de este trabajo.

Autor	Contribución
Dr. Norberto Esqueff Díaz	Conceptualización, curación de datos, visualización, análisis formal, investigación, administración de proyecto, supervisión
Dr. Erie Rafael Roche González	Conceptualización, visualización, curación de datos, redacción (borrador original, revisión y edición).
Dra. Dianelys Jacomino Fernández	Conceptualización, curación de datos, redacción (revisión y edición).
Dra. Lidia Sánchez Gutiérrez	Conceptualización, curación de datos, redacción (revisión y edición).

Este artículo se encuentra protegido con [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No comercial 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos, siempre que mantengan el reconocimiento de sus autores.

