

Primera Jornada Científica Virtual de COVID-19 en Cienfuegos

## Fisiopatología de la Covid-19. Una revisión imprescindible.

Naida Teresa González-Cantero  
María Carla Carabayé-Viera  
Mariam Muñiz-Gallardo  
Dra. Ana Laura Brito González

Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos: "Raúl Dorticós Torrado".

### RESUMEN

**Introducción:** El coronavirus 2019 es una enfermedad infecciosa causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2. Las manifestaciones clínicas van desde la ausencia de síntomas hasta las formas más graves, que requieren cuidados intensivos y tienen una alta mortalidad. Entender su fisiopatología es la piedra angular para establecer el diagnóstico oportuno e implementar el tratamiento adecuado y limitar la propagación del virus.

**Objetivo:** Analizar la evidencia actual con respecto a la fisiopatología de la COVID-19.

**Material y Métodos:** Se revisaron 15 bibliografías y los métodos empleados fueron: el análisis y síntesis, histórico - lógico, deductivo- inductivo y revisión bibliográfica.

**Desarrollo :** El SARS-CoV-2 contiene alrededor de 30 000 bases de ARN y penetra en la célula empleando el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE-2), presente en el riñón, los

pulmones, el corazón, endotelio vascular, cerebro, intestino y tejido testicular. Los blancos principales de la infección por SARS-CoV-2 son las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias, por ello una de las complicaciones más comunes es la neumonía, otros daños graves son: el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico.

**Conclusiones:** El conocimiento de la fisiopatología de cualquier enfermedad es imprescindible y obligatorio para todo profesional de la salud, pues permite establecer un conjunto de razonamientos que facilitan un diagnóstico temprano y manejo eficaz de la enfermedad.

### ABSTRACT

**Introduction:** Coronavirus 2019 is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome virus type-2. The clinical manifestations range from the absence of symptoms to the most serious forms, which require intensive care and have a high mortality. Understanding its pathophysiology is the cornerstone for establishing timely diagnosis and implementing appropriate treatment and limiting the spread of the virus.

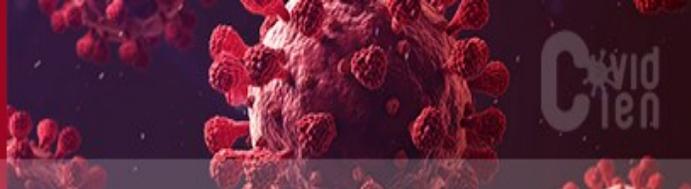
**Objective:** To analyze the current evidence regarding the pathophysiology of COVID-19.

**Material and methods:** 15 bibliographies were reviewed and the methods used were: analysis and synthesis, historical - logical, deductive - inductive, and bibliographic review.

**Development:** SARS-CoV-2 contains around 30,000 RNA bases and enters the cell using the cellular receptor for angiotensin converting enzyme II (ACE-

2), present in the kidney, lungs, heart, vascular endothelium, brain, intestine and testicular tissue. The main targets of SARS-CoV-2 infection are the ciliated cells of the respiratory tract epithelium, therefore one of the most common complications is pneumonia, other serious damages are: adult respiratory distress syndrome (ARDS), myocarditis, acute kidney injury, and bacterial superinfections, often in the form of septic shock.

**Conclusions:** Knowledge of the physiopathogenesis of any disease is essential and mandatory for all health professionals, as it allows establishing a set of reasoning that facilitates early diagnosis and effective management of the disease.



## INTRODUCCION:

La enfermedad por coronavirus 2019, conocida como COVID-19, es un síndrome respiratorio agudo causado por el virus SARS-CoV-2, que además de producir dificultad respiratoria, causa otros síntomas como: fiebre y tos. La COVID-19 es altamente infecciosa y se ha propagado por todos los países, convirtiéndose en una pandemia mundial.

Los primeros coronavirus de procedencia humana se identificaron en la década de los 60 en un estudio realizado sobre virus respiratorios en Inglaterra, a través de una muestra recogida de un muchacho con resfriado. En 1968, un grupo de virólogos reconocieron que nuevas cepas, aisladas de animales debían constituir un grupo distinguible del de los myxovirus y propusieron el nombre de coronavirus, en consideración al aspecto de los viriones, rodeados por una capa de proyecciones redondeadas.

La aparición del “Síndrome respiratorio agudo grave” en la provincia de Guangdong (China) en noviembre de 2002, por las cepas humanas causantes de infecciones agudas leves del tracto respiratorio superior. En el 2012 en Arabia Saudí y Jordania se encontraron los primeros casos de una nueva especie humana, responsable del Síndrome respiratorio de Oriente medio. En diciembre de 2019 se registró en la populosa ciudad de Wuhan, capital de la provincia china de Hubei, un brote de neumonía de causa desconocida: la Comisión Municipal de Salud de Wuhan reportó un total de 27 casos, de los que siete se encontraban graves. El número de casos se incrementó con rapidez; los análisis de laboratorio excluyeron posibles agentes conocidos como adenovirus, gripe, SARS-CoV y MERS-CoV, hasta que el 9 de enero de 2020 se hizo público que se trataba de un nuevo coronavirus: SARS-CoV-2.<sup>1</sup>

El 30 de enero de 2020 la epidemia de COVID-19 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) una emergencia de salud pública de preocupación internacional y luego tras su extensión simultánea en 114 países, con 118 mil casos y 4 mil 291 defunciones se declaró como una pandemia a la nueva enfermedad por el coronavirus 2019.<sup>2,3</sup>

En Cuba se diseñó, en enero del 2020, el Plan Estratégico Nacional para el Enfrentamiento a la Covid 19, las cuales involucran todos los Organismos de la Administración Central del Estado, las Empresas, el Sector No Estatal y la población en general. Se confirmó el primer caso de COVID-19 a partir de un turista italiano, que fue hospitalizado inmediatamente el 11 de marzo del 2020.<sup>3</sup>

El espectro clínico de una infección por SARS -CoV-2 varía desde la ausencia de síntomas (infección asintomática) o síntomas respiratorios leves hasta una enfermedad respiratoria aguda severa y la muerte. El periodo de incubación promedio es de 5 días, pero puede ser hasta de 14 días<sup>4</sup>

A partir de los datos basados en cerca de 56.000 casos confirmados por el laboratorio, la OMS señala que los signos y síntomas típicos de la infección por el nuevo coronavirus incluyen: fiebre (en el 87,9% de los afectados), tos seca (en el 67,7%), fatiga (en el 38,1%), producción de esputo (en el 33,4%), dificultad para respirar (en el 18,6%), dolor de garganta (en el 13,9%), dolor de cabeza (en el 13,6%), mialgia o artralgia (en el 14,8%), escalofríos (en un 11,4%), náuseas o vómitos (en un 5%), congestión nasal (en un 4,8%), diarrea (en el 3,7%), hemoptisis o expectoración de sangre (en un 0,9% ) y congestión conjuntival (0,8%).<sup>5</sup>

La aparición de otro brote de enfermedad infecciosa humana causada por un patógeno nuevo subraya el desafío de las enfermedades infecciosas emergentes y la importancia de una preparación sostenida para enfrentarlo. Este ambiente en evolución trae aparejado el miedo, la desinformación y muchas incógnitas, por ello nos planteamos la siguiente interrogante: ¿Cómo la enfermedad por coronavirus 2019 afecta en el funcionamiento normal del organismo humano?

### Objetivo

Analizar la evidencia actual con respecto a la fisiopatología de la COVID-19.

### METODO:

Se revisaron 15 bibliografías y los métodos empleados fueron: el análisis y síntesis, histórico - lógico, deductivo-inductivo y revisión bibliográfica.

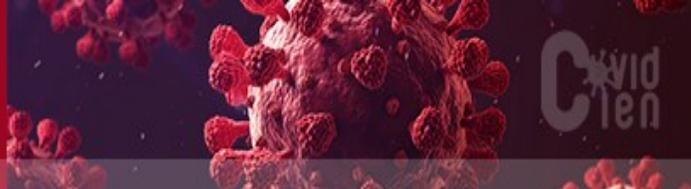
### DESARROLLO:

Los coronavirus son viriones con envoltura, de aspecto esférico, con un diámetro de 120 nm; la nucleocápsida es de simetría helicoidal y cuyo genoma es una molécula de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva.

La envoltura es una bicapa lipídica en la que se insertan tres proteínas distintas: la glicoproteína S que constituyen las espículas o peplómeros, que sobresalen hasta 20 nm de la superficie del virión, la glicoproteína M que es la proteína más abundante en la envoltura del virión y cumple funciones en el ensamblaje de los viriones dentro de la célula infectada y la proteína E, no glicosilada, que es la más escasa de las proteínas de envoltura, y también es crucial en el ensamblaje. También se encuentra la proteína N asociada al genoma para formar la nucleocápsida helicoidal.<sup>1</sup>

### Entrada del SARS-CoV-2 al hospedero

El SARS-CoV-2, de forma similar a los otros tipos de coronavirus, penetra en la célula empleando el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE-2), una exopeptidasa de membrana presente en el riñón, los



pulmones, el corazón, endotelio vascular, cerebro, intestino y tejido testicular. La afinidad con la que se une la proteína S es de 10 a 20 veces mayor, lo que puede explicar la mayor contagiosidad del nuevo coronavirus.<sup>1,6</sup>  
A pesar de ello, algunas células como el hepatocito pueden estar infectadas por SARS-CoV, y estas no tienen expresión del receptor celular de la ACE-2. De esta manera, se fundamenta la afectación multisistémica en pacientes con COVID-19.<sup>1</sup>

El consumo de tabaco, además de generar neumopatía crónica, aumenta significativamente la expresión génica de ACE2, convirtiéndose en factor de riesgo independiente para casos graves de COVID-19.<sup>7</sup>

Para comprender las características que encierran las manifestaciones clínicas sustentadas en el daño tisular en diversos órganos y sistemas de los pacientes es fundamental conocer las condiciones de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2.

La replicación activa y la liberación del virus hacen que la célula infectada sufra piroptosis que es un tipo de muerte celular programada, mediada por caspasa 1 altamente inflamatoria, que expone sustancias intracelulares al endotelio vascular (ATP, ácidos nucleicos y oligómeros de proteínas de reclutamiento de caspasas, o ASC). Estas son reconocidas por las células epiteliales vecinas, las células endoteliales y los macrófagos alveolares, desencadenando la tormenta de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias y atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de la infección, promoviendo una mayor inflamación. Las células T de memoria en SARS-CoV pueden persistir hasta por 11 años después de la infección.<sup>7,8</sup>

La secreción de citocinas y quimiocinas que atraen células inmunes, en particular los monocitos y linfocitos T, no así a neutrófilos, al sitio infectado puede explicar la linfopenia y el aumento de la relación neutrófilos / linfocitos observado en el 80% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Las IgM aparecen entre 7 y 12 días después de los primeros síntomas de la Covid-19, los anticuerpos IgG empiezan a ser detectables a partir del día 14.<sup>7,9</sup>

### Patología pulmonar

Los blancos principales de la infección por SARS-CoV-2 son las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias. Los neumocitos alveolares de tipo II41 muestran una respuesta inflamatoria inespecífica que juega un papel importante a lo largo del curso de la enfermedad. Se caracteriza por edema e infiltración celular; también exfoliación severa de células epiteliales alveolares ensanchamiento septal alveolar, infiltración e hiperplasia, daño a las paredes arteriolas intersticiales pulmonares, daño a tabiques alveolares e infiltración organizada del espacio alveolar, formación de membrana hialina y finalmente necrosis. Limita la eficiencia del intercambio de gases en el pulmón, causa dificultad para respirar y bajas concentraciones de oxígeno en la sangre. Así mismo, el pulmón se vuelve más vulnerable a las infecciones secundarias.<sup>7</sup>

Los datos iniciales de COVID-19 muestran que aproximadamente 80% de los pacientes tienen enfermedad leve, 20% requieren hospitalización y 5% aproximadamente ingreso a una unidad de cuidados intensivos. Más del 75% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 requieren oxígeno suplementario.<sup>10,11</sup>

Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 se menciona la neumonía, presente en la mayoría de los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico.<sup>12</sup>

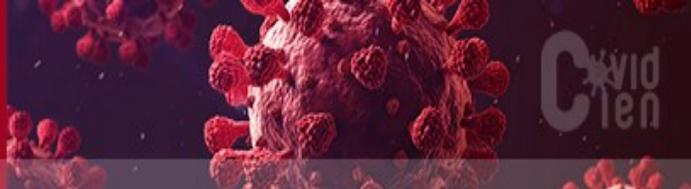
En un estudio realizado se constató que el 28% de los pacientes con COVID-19 tratados en terapia intensiva no reportaron comorbilidades, las tasas del síndrome de dificultad respiratoria del adulto y ventilación mecánica es mayor en los pacientes con COVID-19, la duración media de la ventilación mecánica fue de 9 días para la no invasiva y de 17 días para la invasiva.<sup>10</sup> Esto explica que la diferencia más importante entre el COVID-19 y la neumonía por influenza estacional es la potencial gravedad de la primera aún en adultos jóvenes sin comorbilidades.

Existen también complicaciones por los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, han llevado a pensar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan anticoagulación temprana. El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina.<sup>12</sup>

Los mecanismos de activación de la coagulación por COVID-19 no han sido aun completamente dilucidados, pero la lesión endotelial puede desencadenar la formación de trombos locales luego de la lesión del endotelio, generando un área de ventilación perfusión (V/Q) de “cero”, aumentando la inflamación local del intersticio. Esta coagulopatía parece estar relacionada con la gravedad de la enfermedad, pues puede producir tromboinflamación y generar inmunotrombos. Dado que la vasculatura en los alveolos terminales tiene una gran cantidad de colaterales formando un ovillo vascular, la hipoxemia no se manifiesta funcionalmente por el V/Q de cero local, en la lesión inicial.<sup>8</sup>

En la fisiopatología de la disfunción respiratoria en pacientes infectados por COVID-19 interactúan un conjunto de factores. Entre estos factores se encuentran la afectación de los centros respiratorios producto del compromiso del sistema nervioso, la respuesta inflamatoria sistémica, la presencia de comorbilidades (asma bronquial, EPOC y otras), así como la sobreinfección bacteriana del sistema respiratorio.

La evidencia anatomopatológica de las autopsias de los pacientes fallecidos por SARS CoV2 en relación a pulmones normales (pulmones para trasplante no trasplantados) y de distrés por influenza (H1N1), se inclinaria hacia la teoría



de fenotipos, ya que los pulmones en COVID-19 tienen un peso intermedio entre uno normal y un distrés en la enfermedad por influenza. Presentan 9 veces más microtrombos capilares alveolares y angiogénesis de nuevos vasos (intususeptiva).<sup>8</sup>

Estudios histopatológicos relatan como hallazgo infiltración masiva de neutrófilos y macrófagos, daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas y engrosamiento de la pared alveolar y necrosis de ganglios linfáticos sugerente de daño inmunomediado en aquellos pacientes que requirieron cuidados intensivos.<sup>13</sup>

Estudios actuales muestran que los coronavirus no siempre se limitan al tracto respiratorio, sino que también pueden invadir el sistema nervioso central y provocar enfermedades neurológicas.

La evidencia creciente muestra que los coronavirus pueden invadir primero las terminales nerviosas periféricas y luego obtener acceso al sistema nervioso central a través de una ruta conectada a la sinapsis. Se han detectado antígenos virales en el tronco encefálico, con regiones infectadas en el núcleo del tracto solitario y el núcleo ambiguo. El núcleo del tracto solitario recibe información sensorial de los mecanorreceptores y quimiorreceptores en los pulmones y las vías respiratorias, mientras que las fibras eferentes del núcleo ambiguo y el núcleo del tracto solitario proporcionan inervación al músculo liso, las glándulas y los vasos sanguíneos de las vías respiratorias. Esto indica que la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes infectados puede deberse a la disfunción del centro cardiorrespiratorio en el tronco encefálico.<sup>6</sup>

Por otra parte, los coronavirus son neurotrópicos, pueden infectar tanto neuronas como neuroglías. La infección directa al sistema nervioso central junto con el proceso inflamatorio sistémico que produce la COVID-19 compromete la barrera hematoencefálica y desencadenan una respuesta neuroinflamatoria con astrogliosis reactiva y activación de microglías. Esto pudiera originar diversos procesos neurológicos que potencialmente inducirían trastornos ventilatorios.<sup>6</sup>

Hay una serie de factores que influyen significativamente en la gravedad de COVID-19 y sus tasas de mortalidad: la edad avanzada, y determinadas patologías previas (comorbilidades): enfermedad cardiovascular, diabetes descompensada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión, cáncer, situaciones de inmunosupresión. La edad avanzada se asocia en muchos casos a las comorbilidades reseñadas; pero primariamente se asocia a la inmunodeficiencia. En las personas de edad avanzada, hay un deterioro del sistema inmune, que se traduce en una capacidad disminuida para controlar infecciones, pero paradójicamente hay un estado basal proinflamatorio. El repertorio de clones capaces de responder frente a nuevos antígenos se ve reducido, pero también disminuye la función de las células T reguladoras, que producen citocinas antiinflamatorias. Macrófagos y neutrófilos pierden. La linfopenia y el deterioro inmunitario en los ancianos dificultan mucho su recuperación de las situaciones de sepsis, y adicionalmente, la propia infección por SARS-CoV-2 causa linfopenia, como se mencionó anteriormente.<sup>19</sup>

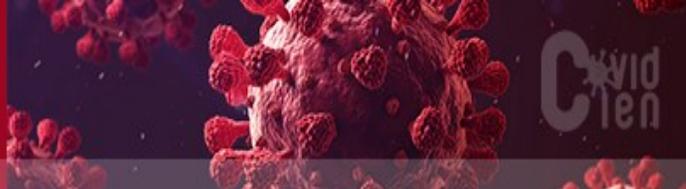
Lo anterior comprueba que el producto de la insuficiencia respiratoria desarrollada por pacientes enfermos con COVID-19, no es la lesión pulmonar por sí sola, sino que intervienen elementos de afectación del centro respiratorio en el tronco encefálico, dado por la fisiopatología de la infección.

El diagnóstico se realiza mediante la detección de SARS-CoV-2 a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa, con una sensibilidad de aproximadamente el 70%, aunque pueden producirse resultados de prueba falsos negativos en hasta 20% a 67% de los pacientes; sin embargo, esto depende de la calidad y el momento de las pruebas.<sup>11</sup>

La negatividad del hisopado faríngeo no descarta la enfermedad, pues los ácidos nucleicos virales pueden estar en otros tejidos y fluidos corporales. En el día cero de la infección la toma de muestra de la cavidad oral es la de mayor sensibilidad, pero al día cinco el hisopado anal es el de más rentabilidad, ya que muestra una dinámica variable de la presencia del virus en el cuerpo. Rutinariamente se toma la muestra en la nasofaringe, que da un rendimiento del 63%, y en la orofaringe, con un rendimiento del 32%, pero en el esputo, 72%; en el cepillado por broncoscopia, 46%; en el lavado broncoalveolar por broncoscopia, 93%, y en la sangre, 1%. Ya hay desarrolladas pruebas cuantitativas para conocer la carga del SARS-CoV-2, pero aún no están estandarizadas, salvo la de los CDC.<sup>14,15</sup>

La detección de anticuerpos tipo IgM e IgG es nula o mínima en los primeros días. En el caso del SARS-CoV-2, los primeros estudios sugieren que la mayoría de los pacientes seroconvierten entre 7 y 11 días después de la exposición al virus. Por lo cual, la prueba de anticuerpos no es útil cuando la enfermedad es aguda.<sup>14</sup>

La mejor manera de prevenir la infección es evitar la exposición a este virus, algo que puede ser difícil porque algunas personas infectadas no saben que tienen el virus. Es importante practicar el "distanciamiento social" (mantener 6 pies [1,8 metros] de distancia, usar un tapabocas de tela sobre la boca y la nariz, lavarse las manos con agua y jabón durante al menos 20 segundos, especialmente después de ir al baño, antes de comer y después de sonarse la nariz, toser o estornudar, evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca con las manos sin lavar, evitar el contacto cercano con personas que están enfermas, quedarse en casa cuando esté enfermo, limpiar y desinfectar objetos y superficies que se tocan con frecuencia usando un aerosol de limpieza doméstico normal, controlar la salud en busca de posibles síntomas y tomar la temperatura si aparecen son otras de las medidas que se deben tomar para el control y erradicación del virus.<sup>15</sup>



## CONCLUSIONES:

La enfermedad por coronavirus 2019 es una infección viral producida por el SARS-CoV-2, que afecta principalmente las vías respiratorias bajas, en los casos severos podría producir una respuesta inflamatoria sistémica masiva y fenómenos trombóticos en diferentes órganos. Contiene alrededor de 30 000 bases de ARN y utiliza la proteína de espiga (S) densamente glucosilada para entrar a las células huésped, uniéndose con gran afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). El conocimiento de la fisiopatología de cualquier enfermedad es imprescindible y obligatorio para todo profesional de la salud, porque ello le permite establecer un conjunto de razonamientos que facilitan crear una ruta crítica para resolver los casos con optimización de los recursos y seguridad para el paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Ruiz Bravo A, Jiménez Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Pharm. Granada [Internet]. Jul 2020 [citado 31 Mar 2021]; 61 (2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2340-98942020000200001](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942020000200001)
2. OMS. Home/Health topics: CORONAVIRUS. Current novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Ginebra: OMS [Internet]. 13 Ene 2020 [citado 31 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
3. MINSAP. Protocolo vs COVID-19. Cuba. 4 Abr 2020.p. 1-4
4. Serra Valdés MA. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. Rev haban cienc méd. [Internet]. Ene- Feb 2020 [citado 31 Mar 2021]; 19 (1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000100001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000100001)
5. Bernardo M. Coronavirus: Cómo afecta el COVID-19 a los pacientes respiratorios. El Médico Interactivo. Madrid. [Internet]. 21 Abr 2020 [citado 31 Mar 2021]. Disponible en: <https://elmedicointeractivo.com/coronavirus-como-afecta-el-covid-19-a-los-pacientes-respiratorios/>
6. Díaz Rodríguez YL. La COVID-19 y su relación con la insuficiencia respiratoria aguda. Revista Científica Estudiantil 2 Dic [Internet]. 2020 [citado 31 Mar 2021]; 3 (3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revdosdic.sld.cu/index.php/revdosdic/article/view/80>
7. López-Pérez GT, Ramírez-Sandoval ML, Torres-Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. Acta Pediatr Mex. [Internet]. 2020 [citado 31 Mar 2021]; 41(1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: [www.actapediatrica.org.mx](http://www.actapediatrica.org.mx)
8. Alves Cunha AL, et al. Breve historia y fisiopatología del covid-19. Cuad. - Hosp. Clín. La Paz [Internet]. jul 2020 [citado 31 Mar 2021]; 61(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1652-67762020000100011](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011)
9. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. Rev haban cienc méd [Internet]. mayo.-jun. 2020 [citado 31 Mar 2021]; 19(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000300004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000300004)
10. Ortiz Naretto ÁE, Pereiro MP, Saab M A. Fisiopatología Pulmonar de la COVID-19. Revista Americana de Medicina Respiratoria. [Internet]. Dic 2020 [citado 31 Mar 2021]; 20(4): [aprox. 15 p.]. Disponible en: [http://www.ramr.org/articulos/volumen\\_20\\_numero\\_4/articulos\\_revision/articulos\\_revision\\_fisiopatologia\\_pulmonar\\_de\\_la\\_covid-19.php](http://www.ramr.org/articulos/volumen_20_numero_4/articulos_revision/articulos_revision_fisiopatologia_pulmonar_de_la_covid-19.php)
11. Fundación FEMEBA. Fisiopatología, transmisión, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) Una revisión [Internet]. 1 Jul 2020 [citado 31 Mar 2021] Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/fisiopatologia-transmision-diagnostico-y-tratamiento-de-la-enfermedad-por-coronavirus-2019-covid-19-una-revision-48106>
12. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. [Internet]. 2020 [citado 31 Mar 2021]; 24(3): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org>
13. Alvarado Amador I, Bandera Anzaldo J, Carreto Binaghi LE, Pavón Romero GF, Alejandro García A. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. Rev Latin Infect Pediatr [Internet]. 2020 [citado 31 Mar 2021]; 33(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: [www.medigraphic.com/infectologiapediatrica](http://www.medigraphic.com/infectologiapediatrica)
14. Accinelli RA et, al. COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. Rev Peru Med Exp Salud Pública. [Internet]. Abr-Jun 2020 [citado 1 Abr 2021]; 37 (2) [aprox. 4 p.]. <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2020.v37n2/302-311/>
15. Tesini BL. Coronavirus y síndromes respiratorios agudos (COVID-19, MERS y SARS). Mabual MSD. University of Rochester School of Medicine and Dentistry. [Internet]. Feb 2021 [citado 1 Abr 2021] Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/virus-respiratorios/coronavirus-y-s%C3%ADndromes-respiratorios-agudos-covid-19-mers-y-sars>