



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

NEUMONÍAS POR SARS-CoV-2. PATOGENIA
Y HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS
EN CASOS DE AUTOPSIAS PARCIALES REALIZADAS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS.

TESINA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

PRESENTA:

FRIDA ROCHA FRAUSTO

TUTOR: Esp. FELIPE DE JESÚS GARCÍA LEÓN

*V. Bo
F. L.*



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Todos los triunfos nacen cuando nos atrevemos a comenzar”

Al Dr. Felipe quien me ha inspirado a ser mejor cada día “los límites no los ponemos nosotros mismos” así es, gracias por enseñarme a no rendirme, por haberme dado muchas lecciones, usted me ha impulsado a crecer como profesionalista, más que un profesor lo considero un amigo.

A mis padres Norma y José Luis por apoyarme en cada paso que doy, a mi mamá por inculcarme buenos valores, a mi papá por todas las veces que estuvo conmigo presente en las clínicas como paciente a pesar de que existía la posibilidad de que me equivocará una y otra vez.

A mi hermano Nicolás el pequeño Nico quien siempre tiene el hambre de aprender más cosas todos los días, quien tiene la habilidad de decirte la verdad de las cosas porque es tan solo un niño y no existiría maldad en él, por darme felicidad en mi vida y convertirse en una motivación diaria.

A mi hermano Diego con quien me gusta bromear y convivir a pesar de que él es muy reservado.

A mis abuelos por creer en mí y en mis capacidades.

A mi prima Lei quien es mi cómplice de locuras, y quien también aportó su granito de arena a que este proceso se concluyera.

A mi universidad porque me brindó siempre un espacio para aprender a través de sus instalaciones y profesores.

Y a mí por mi esfuerzo y dedicación.

Por mi raza hablará el espíritu

¡México! ¡Pumas! ¡Universidad!

Índice

I. Introducción.....	5
II. Conceptos básicos de neumonías.....	8
Neumonías bacterianas.....	9
Bronconeumonía.....	10
Neumonía Lobar.....	11
Etapas de evolución.....	12
Neumonías fúngicas.....	15
III. Conceptos básicos de neumonías virales.....	18
Conceptos de virus.....	18
Genoma.....	18
Cápside.....	19
Envoltura.....	19
Clasificación de los virus.....	20
Neumonías virales.....	22
Etapas de las neumonías virales.....	23
IV. Características del SARS-CoV-2.....	26
V. Neumonías por SARS-CoV-2.....	28
Vías de transmisión.....	28
Características clínicas del COVID-19.....	29
Patogenía.....	31
Modo de infección a la célula huésped.....	32
Daño celular.....	33
Piroptosis.....	33
Apoptosis.....	37

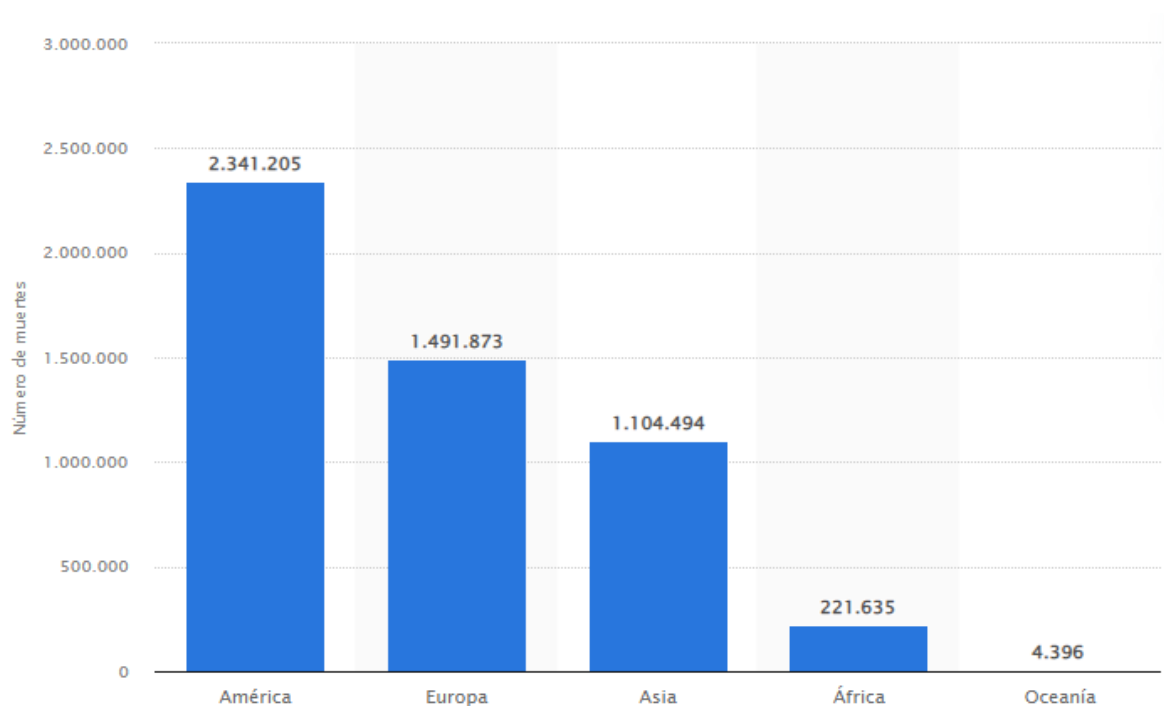
Necroptosis.....	38
Daño endotelial.....	39
Daño alveolar difuso (DAD).....	42
Etiología del DAD.....	43
Fases del DAD.....	44
Neumonía intersticial descamativa.....	47
Neumonía Organizada	50
Fibrosis intersticial.....	52
VI. Discusión	53
VII. Conclusión	54
VIII. Bibliografía.....	55

I. Introducción:

Los virus causan más infecciones que todos los demás tipos de microorganismos combinados y afectan con mayor frecuencia al aparato respiratorio más que a cualquier otro aparato o sistema de nuestro organismo. Afortunadamente, las enfermedades respiratorias producidas por virus suelen ser leves y autolimitadas. Sin embargo en el 2002, la aparición de una neumonía atípica en China posteriormente denominada Síndrome respiratorio agudo severo (SARS) se convirtió en un problema de salud mundial alarmante en el periodo de unos pocos meses, la enfermedad varía desde una enfermedad respiratoria febril no hipoxémica (con síntomas mínimos en algunos pacientes) hasta una disfunción pulmonar grave que se manifiesta como un síndrome de dificultad respiratoria aguda y termina en la muerte de aproximadamente el 5% de los pacientes afectados. El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 comparte el 79.6% de su secuencia genética con el SARS-CoV (virus anteriormente mencionado). En el 2019 el brote mundial de (SARS-CoV-2) también condujo a grandes dificultades a nivel mundial, demuestra que 80% de los infectados presentan enfermedad leve, 14% severa y 5% se presentan con un cuadro crítico.

Hasta la fecha se han encontrado siete tipos de coronavirus que pueden infectar a los humanos. Cuatro de ellos (hCoV-229E, hCoV-NL63, hCoV-OC43 y hCoV-HKU1) causan infecciones respiratorias leves, mientras que los otros tres (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) causan enfermedades respiratorias de moderadas a graves.

A la fecha del 21 de Noviembre del 2021, se han registrado alrededor de 5,16 millones de personas que habían fallecido a nivel mundial a consecuencia de SARS-Cov-2. (Grafica 1)



Grafica 1. Número de personas fallecidas a consecuencia del coronavirus a nivel mundial a fecha de 21 de Noviembre del 2021, por continente.

En México hasta el día de hoy se han confirmado 3,883,842 casos totales y 293,897 defunciones totales por COVID-19.

La distribución por sexo en los casos confirmados muestra un predominio en hombres (50.1%). La mediana de edad en general es de 42 años.

La distribución por sexo en las defunciones confirmadas muestra un predominio del 62% en hombres. La mediana de edad en los decesos es de 64 años.

El 86% de los casos activos de México se concentran en La Ciudad de México y el Estado de México seguida de Veracruz, Sinaloa, Quintana Roo, Tabasco, Baja California Sur, Nuevo León, Yucatán, Jalisco, Sonora Tamaulipas y Guerrero, debido a ello es de importancia brindar al gremio odontológico un mejor conocimiento clínico-patológico sobre la enfermedad de mayor impacto mundial en el momento actual.

II. Conceptos básicos de neumonías

La neumonía es un proceso infeccioso e inflamatorio del parénquima pulmonar causado por diversos microorganismos, en la mayoría de los casos bacterias, virus y hongos, siendo el primero de estos tres el más frecuente; dicho proceso afecta principalmente la porción distal de las vías respiratorias (lobulillos primarios y secundarios) y en ocasiones, involucra la vía aérea de conducción y el intersticio pulmonar (constituido por paredes de los alveolos, tabiques interlobulillares y tejido conectivo adyacente a bronquios, bronquiolos y vasos sanguíneos). Esta infección se puede adquirir en la comunidad o dentro del entorno hospitalario (neumonías nosocomiales) y se transmite por inhalación de los microorganismos.

La neumonía es un problema de salud grave y una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Es importante comprender el papel de los diferentes patógenos y del cuadro clínico que producen para orientar eficazmente el tratamiento de ellas.

Neumonías bacterianas:

Las neumonías bacterianas a menudo prosiguen de una infección del tracto respiratorio superior. Las neumonías bacterianas tienen 2 patrones anatómicos: bronconeumonía y neumonía lobar. (Fig.1)

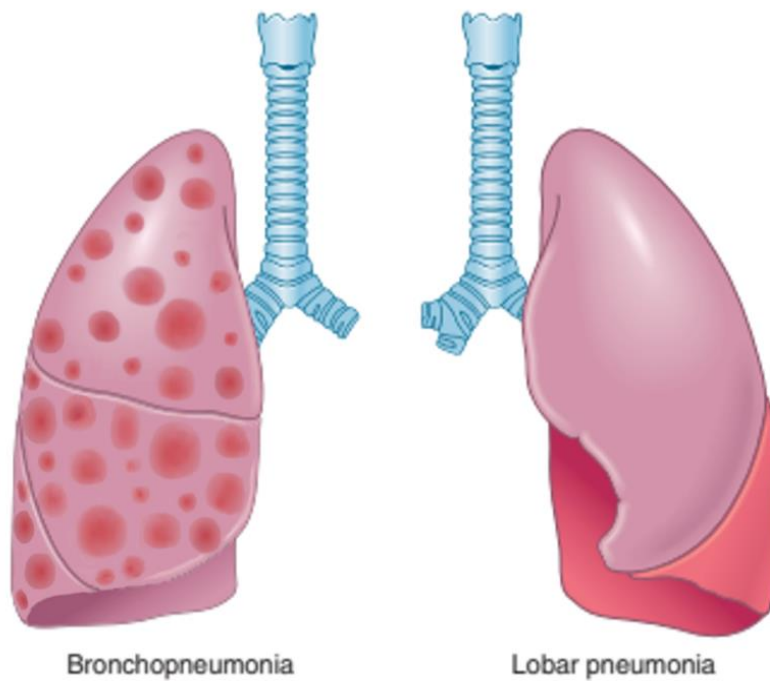


Fig.1. Aspectos macroscópicos de Neumonías bacterianas. Bronchopneumonia (focos de consolidación irregularmente distribuidos en los diferentes lóbulos del pulmón) y Neumonía lobar (consolidación de una gran parte de un lóbulo o de todo un lóbulo).

Bronconeumonía: También conocida clínicamente como neumonía de focos múltiples. La consolidación con mayor frecuencia es multilobar, generalmente bilateral y basal debido a la tendencia de las secreciones a gravitar hacia los lóbulos inferiores. Macroscópicamente las lesiones se caracterizan por zonas de congestión y/o hemorragia distribuidas irregularmente en todos los lóbulos pulmonares, pueden estar ligeramente elevadas, de color rojo grisáceo y beige e irregularmente delimitadas, en ocasiones algunas de ellas se pueden observar abscedadas (Fig. 2).

Microscópicamente, presentan exudado inflamatorio en la luz de los alveolos que alterna con grados variables de inflamación aguda de la vía aérea de conducción.

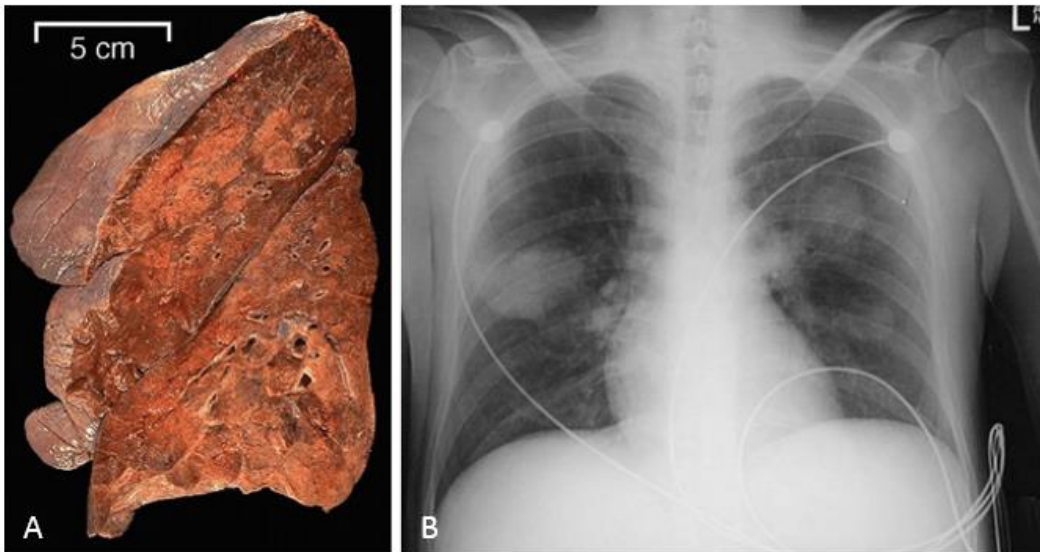


Fig. 2 Aspecto macroscópico y radiológico de dos casos distintos de bronconeumonía. A) Corte frontal de pulmón izquierdo en donde se aprecia el parénquima pulmonar con zonas irregulares de color rojizo relativamente bien delimitadas en ambos lóbulos, con predominio en lóbulo superior. B) Radiografía posteroanterior de torác en donde se aprecian áreas de consolidación pulmonar bilateral.

Neumonía Lobar: La enfermedad afecta a todo o a la mayor parte de un lóbulo pulmonar (Fig. 3).

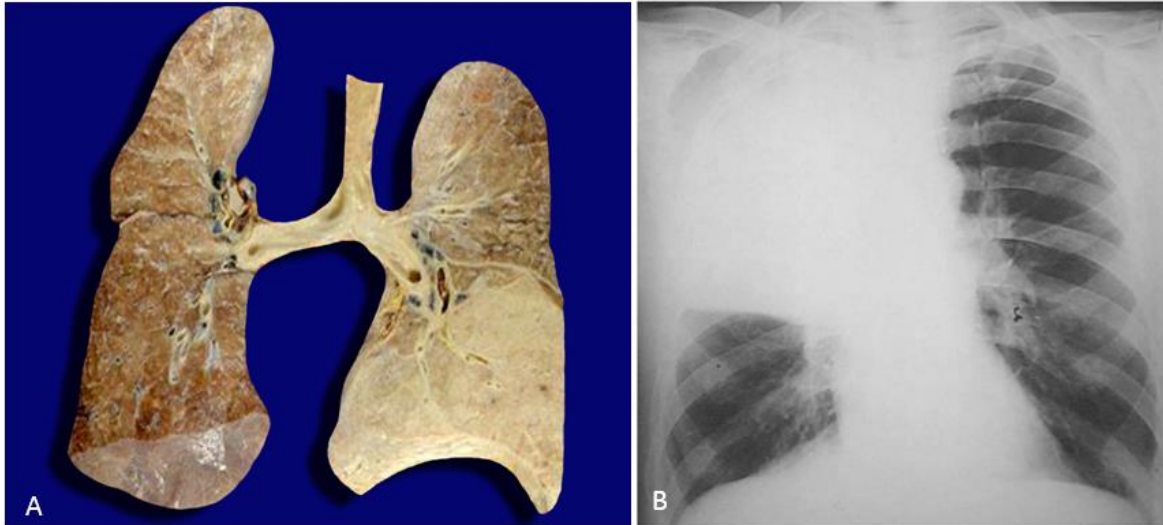


Fig. 3 A.) Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER). Aspecto macroscópico de neumonía lobar en lóbulo inferior derecho. Este patrón es mucho menos frecuente que el patrón de bronconeumonía (de focos múltiples). La mayoría son secundarias a infección por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). B) Radiografía posteroanterior de tórax se observa la consolidación completa del lóbulo superior derecho (neumonía lobar). El proceso oscurece los contornos del mediastino v del corazón derecho.

Se distinguen cuatro etapas de evolución del proceso inflamatorio originalmente descritos en la neumonía lobar: congestión, hepatización roja, hepatización gris y resolución. Sin embargo estas etapas pueden sobreponerse y no encontrarse completamente definidas (Fig.4)

Congestión: caracterizada por vasodilatación con el consecuente aumento de flujo sanguíneo en las paredes de los vasos sanguíneos (Fig. 5 B). **Hepatización roja:** caracterizada por exudado inflamatorio, y eritrocitos extravasados en la luz de los alveolos (Fig. 5 C). **Hepatización gris:** Se distingue por un proceso de biodegradación de eritrocitos y biodegradación/apoptosis de células inflamatorias (Fig. 5 D). En la etapa de **resolución**, compuesta principalmente por fibrina y macrófagos en la luz de los alveolos, los macrófagos ocasionan la descomposición enzimática de los detritus celulares de eritrocitos y leucocitos (Fig. 5 E).

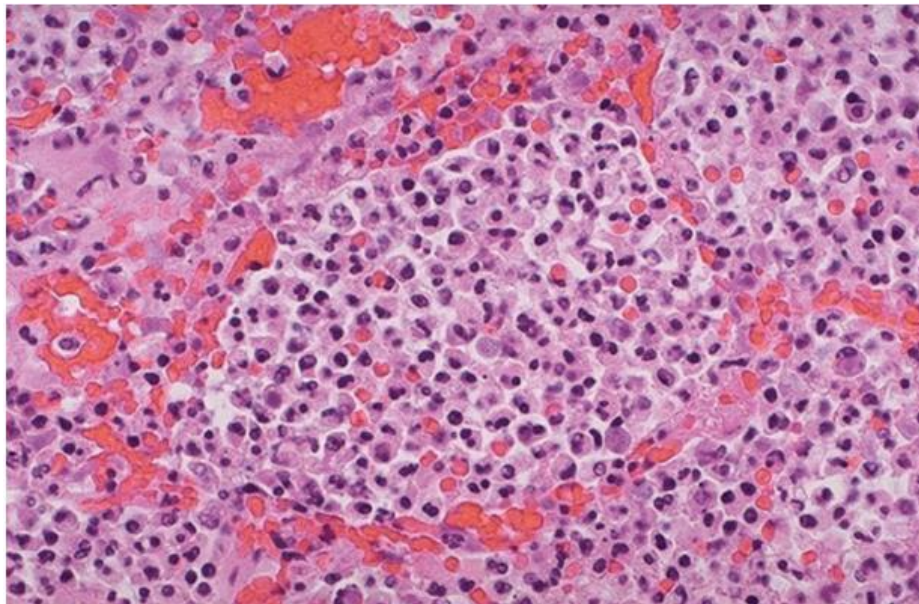


Fig. 4. Patrones variables de afectación de un alveolo pulmonar a otro. La microfotografía (60X H/E) muestra parénquima pulmonar en donde podemos apreciar que el alveolo en la parte central de la diapositiva muestra escasos eritrocitos extravasados y el alveolo en la parte superior muestra considerablemente una mayor cantidad de ellos, de igual forma las paredes de los alveolos muestran grados variables de congestión.

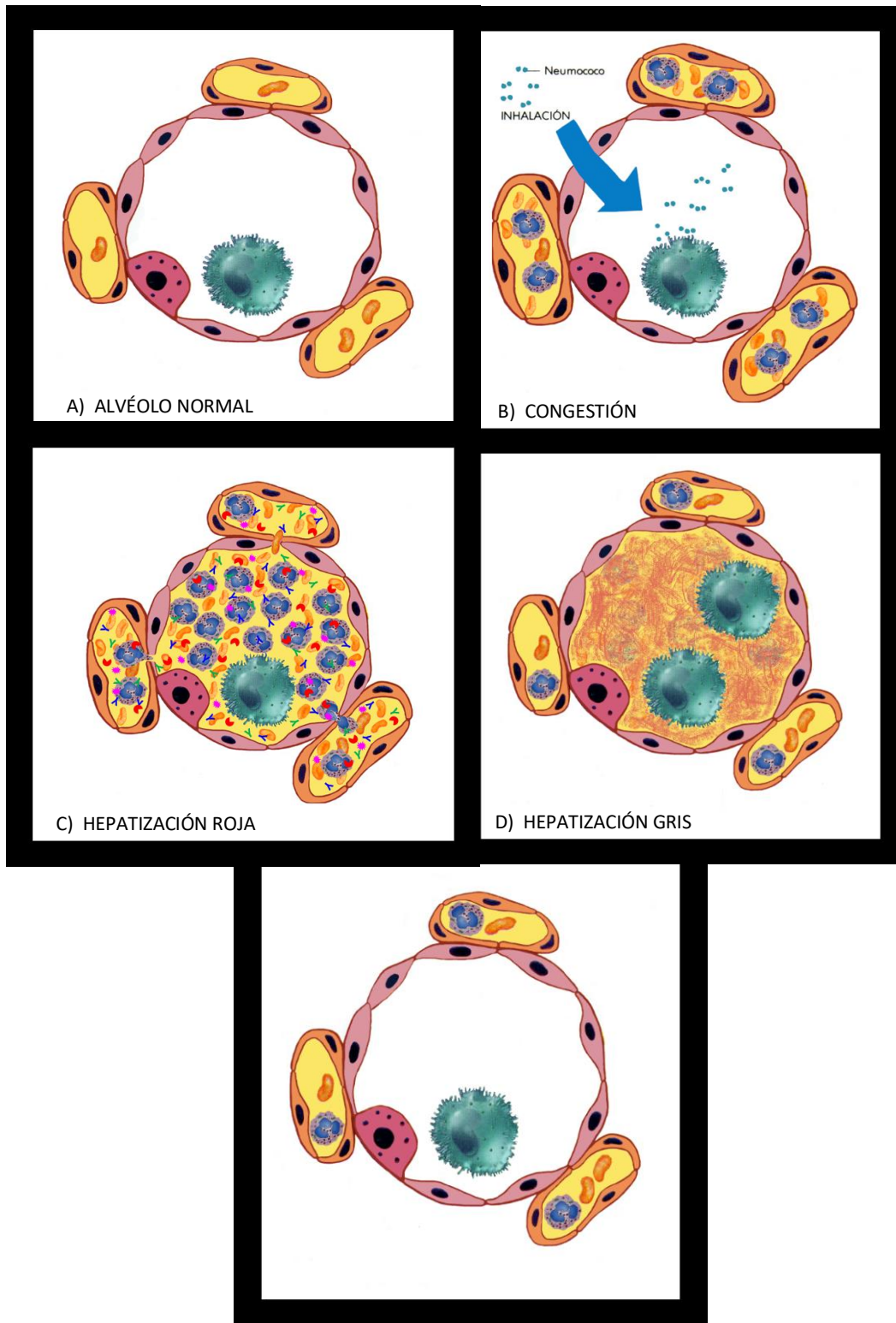


Fig.5. Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER) Etapas de evolución del proceso inflamatorio originalmente descritos en la neumonía lobar.

La etiología de las neumonías bacterianas es bastante diversa y depende de varios factores tales como la ubicación geográfica, la existencia o no de enfermedad pulmonar subyacente u otro tipo de comorbilidades. Entre los microorganismos más comunes tanto extrahospitalaria como intrahospitalariamente se encuentran especies de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Coxiella burnetii*, pueden ser el agente etiológico más común.

Neumonías fúngicas:

A pesar de que existen alrededor de 70 mil especies de hongos solo aproximadamente 100 son aislados en el aparato respiratorio, pero solo unos cuantos pueden causar cuadros clínicamente significativos. (Ver cuadro 1), entre los tipos de hongos más frecuentes se encuentran: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Nemocistis Jiroveci* (que generalmente se presenta en pacientes inmunocomprometidos como en el VIH), *Aspergillus*, Mucorales (en pacientes diabéticos), *Candida albicans* y *Criptococo neoformans* (también observadas en pacientes con VIH).

Cuadro 1. Patógenos fúngicos más comunes en pulmón.

<p>Histoplasmosis (<i>Histoplasma capsulatum</i>) Cryptococcosis (<i>Cryptococcus neoformans</i>) Coccidioidomycosis (<i>Coccidioides immitis</i>) Blastomycosis (<i>Blastomyces dermatitidis</i>) Paracoccidioidomycosis (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>) Aspergillosis (<i>Aspergillus fumigatus</i>, <i>A. flavus</i>, <i>A. niger</i>) Mucormycosis (<i>Zygomycosis</i>, <i>Rhizopus</i> sp) Candidiasis (<i>Candida</i> sp) Sporotrichosis (<i>Sporothrix schenckii</i>) Torulopsosis (<i>Torulopsis glabrata</i>) Fusariosis (<i>Fusarium</i> sp) Pseudoallescheriasis (<i>Pseudoallescheria boydii</i>) Adiaspiromycosis (<i>Chrysosporium parvum</i> var <i>crescens</i>) Malasseziasis (<i>Malassezia furfur</i>)</p>
--

Los patrones morfológicos más comunes observados en este tipo de neumonías se mencionan en el cuadro 2.

Cuadro 2. Patrones histopatológicos neumonías por hongos

Nódulos grandes
Granulomas no necrotizantes
Granulomas necrotizantes
Granulomas supurativos
Granulomas mal formados
Lesiones cavitarias
Nódulos miliares
Bronconeumonía aguda
Enfermedad de las vías respiratorias
Cambios intravasculares / infarto
Daño alveolar difuso, agudo y organizado
Moldes alveolares espumosos

El tipo morfológico más común son las lesiones nodulares granulomatosas necrotizantes y no necrotizantes (caseificantes y no caseificantes) ver Fig. 6.

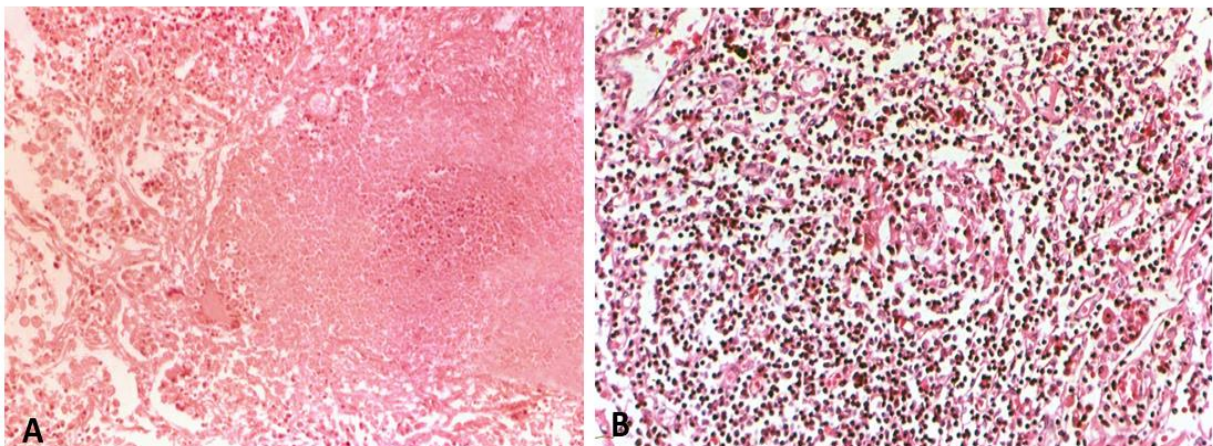


Fig. 6. Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER) Inflamación crónica granulomatosa
A. Necrotizante B. No necrotizante

La inflamación crónica granulomatosa se caracteriza por la formación de granulomas (fig. 7) con o sin necrosis coagulativa /licuefactiva (fig. 8) y cuya célula distintiva es la célula epiteliode, pero también pueden presentar células gigantes multinucleadas, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y fibroblastos.

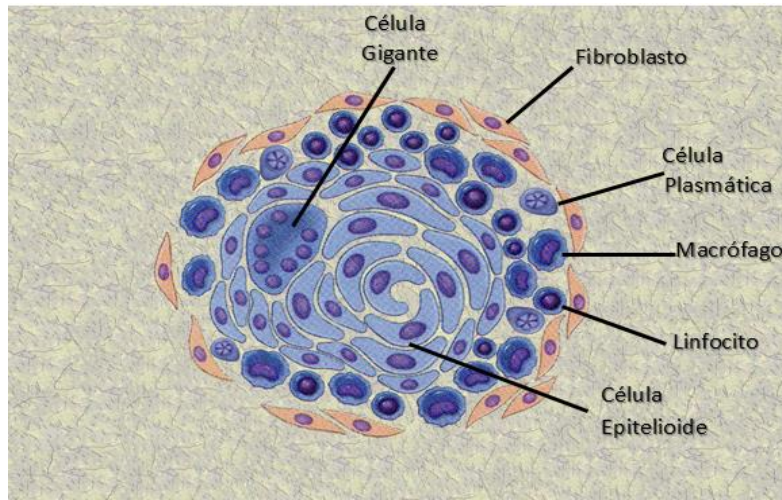


Fig. 7. Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER)
Partes de un granuloma

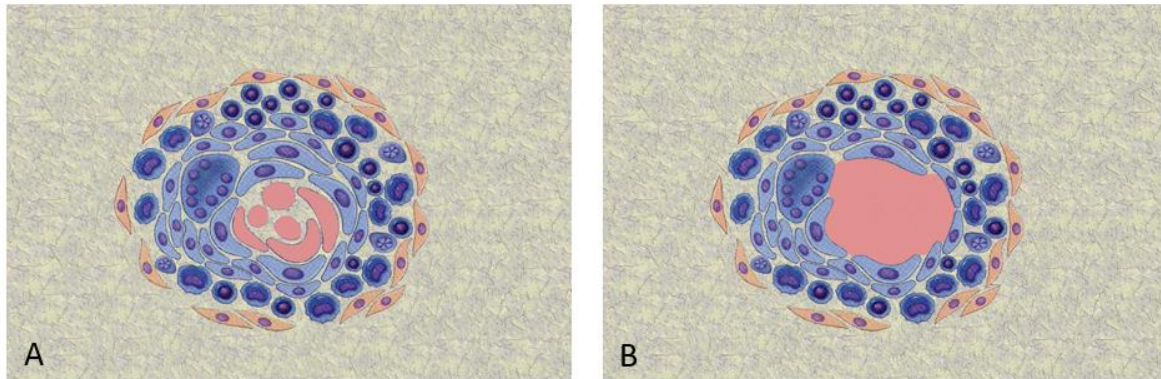


Fig. 8. Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER)
A) Granuloma con necrosis coagulativa la cual puede evolucionar a una necrosis licuefactiva
B) Granuloma con necrosis licuefactiva.

III. Conceptos básicos de Neumonías virales

Conceptos básicos de virus:

Un virus es un agente infeccioso acelular mínimamente constituido por dos componentes: 1) un genoma formado por ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN), pero no por ambos, y 2) una estructura que contiene proteínas (cápside o envoltura vírica), diseñada para proteger el genoma. Algunos virus tienen características estructurales adicionales, por ejemplo, otra envoltura compuesta por una bicapa lipídica que contiene proteínas derivadas de una célula hospedera infectada. Sin embargo, las proteínas de la membrana celular son reemplazadas por proteínas codificadas por el virus, lo que le confiere antigenicidad específica de virus a la partícula. La presencia o ausencia de esta distingue a uno u otros tipos de virus.

Todos los virus son parásitos intracelulares obligatorios; es decir, no pueden reproducirse a menos que estén presentes dentro de una célula anfitriona. El virus existe como una partícula que se puede encontrar en cualquier etapa de la infección o como virión el cual es la partícula infecciosa completa compuesta de ácido nucleico, cápside proteica, más una envoltura adicional constituidas por lípidos.

1) Genoma: El tipo de ácido nucleico encontrado en un virus puede ser ARN o ADN, cualquiera de ellos puede ser monocatenario o bicatenario. Los genomas con ARN vírico monocatenario se subdividen en los de “polaridad positiva” (en el sentido del ARN mensajero, que, por lo tanto, pueden usarse como plantilla para la síntesis de proteínas) y los de “polaridad negativa” o antisentido (complementario al sentido del

ARN mensajero, que no puede, por lo tanto, emplearse directamente como un transcrito para la síntesis de proteínas) (Fig 9.A).

2) Cápside: El ácido nucleico de un virión está encerrado dentro de una cubierta proteica o cápside (Fig. 9.B), compuesta por múltiples copias de una proteína o de unas pocas proteínas diferentes, cada una de las cuales está codificada por un gen individual del virus. Dada su estructura un virus es capaz de codificar toda la información para sintetizar una cápside relativamente grande en un pequeño número de genes. Cuando se habla de virus envueltos, el término nucleocápside se usa comúnmente en lugar de cápside. La nucleocápside se refiere al ensamblaje de proteínas y ácido nucleico (el genoma) del virus (Fig. 9 C).

3) Envoltura: La nucleocápside es flexible y está enrollada dentro de la envoltura, lo que hace que la mayoría de los virus parezcan más o menos esféricos. La cubierta deriva de las membranas celulares del hospedero. Sin embargo, las proteínas de la membrana celular son reemplazadas por proteínas codificadas por el virus, lo que le confiere antigenicidad específica de virus a la partícula (Fig. 9 D).

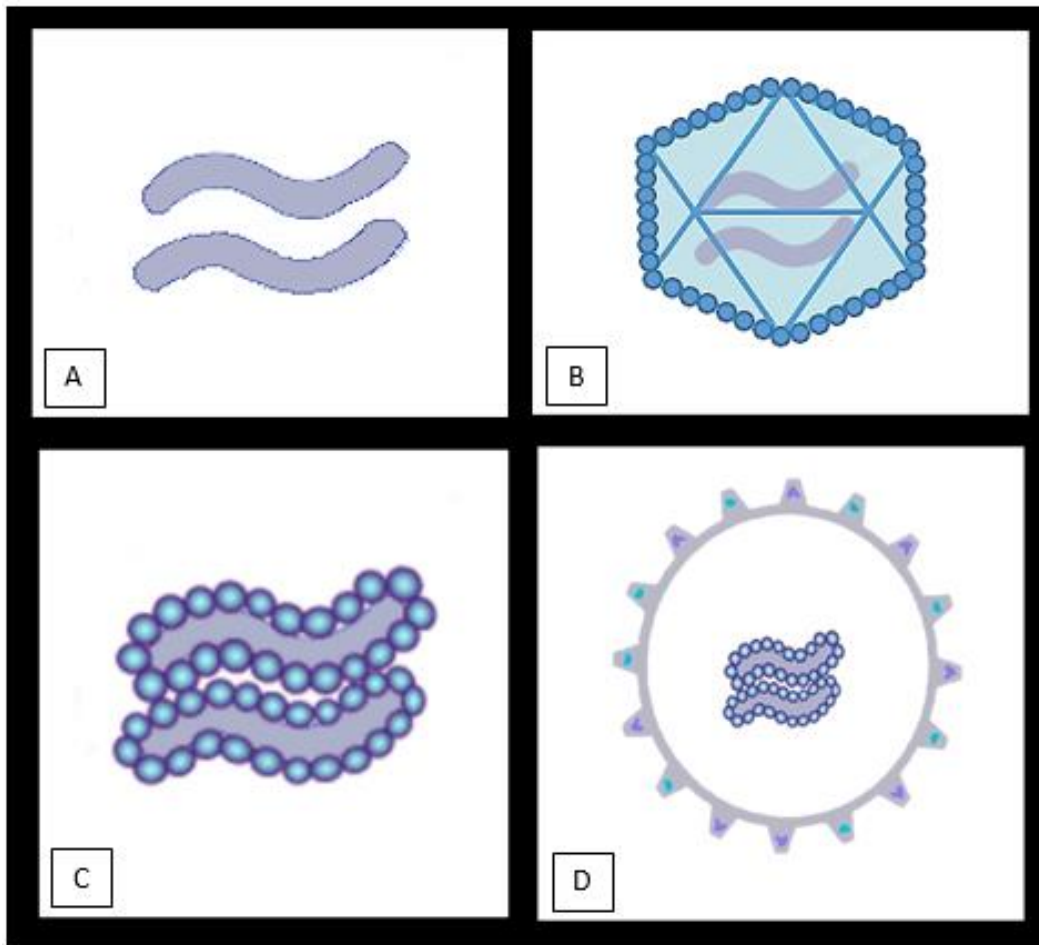


Fig. 9 Estructura básica de un virus A) Genoma, B) Cápside, C) Nucleocápside D) Envoltura

Los virus se dividen en grupos relacionados, o familias, y algunas veces en subfamilias de acuerdo con 1) el tipo y la estructura del ácido nucleico vírico, 2) la estrategia utilizada en su replicación (depende de si se trata de un virus RNA o DNA), 3) el tipo de simetría de la cápside (helicoidal o icosaédrica) y 4) la presencia o ausencia de una envoltura lipídica (Fig.10).

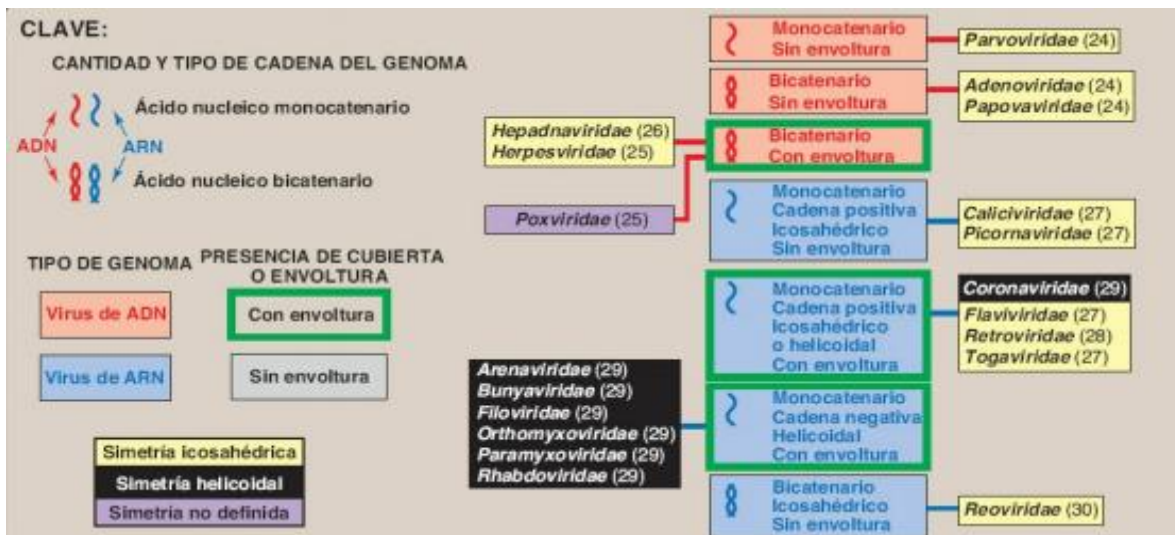


Fig. 10 Familias víricas clasificadas según el tipo de genoma, la simetría de la cápside y la presencia o ausencia de una envoltura (Coronaviridae pertenece a virus ARN Monocatenario, con simetría helicoidal en su cápside y con presencia de una envoltura).

Neumonías Virales:

Los virus causan importantes enfermedades de las cuales muchas son nuevas y emergentes en las noticias de hoy. Producen graves infecciones potencialmente mortales que llaman la atención de los patólogos tanto en pacientes inmunodeprimidos como en personas jóvenes y sanas.

Las neumonías víricas pueden producir cuadros de neumonía atípica (recordar que no solo los virus pueden producir estos cuadros ver más adelante) caracterizada por una reacción inflamatoria en paredes de bronquios, bronquiolos y alveolos con un infiltrado inflamatorio mononuclear en el intersticio y material proteínico o membranas hialinas en la luz de los alveolos. Esta puede ser producida por virus, *Rickettsias*, *Clamydias* y *Mycoplasmas*.

Los patrones morfológicos de las neumonías víricas son parecidos a los de las neumonías bacterianas, en el sentido de que pueden afectar de forma irregular a uno o a varios lóbulos y ser unilaterales o bilaterales.

Macroscópicamente la tráquea y bronquios pueden presentar grados variables de congestión y hemorragia al igual que el parénquima pulmonar.

Microscópicamente, la reacción inflamatoria comienza cuando el virus llega al alveolo afecta a las células del epitelio alveolar (neumocitos tipo I y tipo II), causando infiltrado inflamatorio intersticial predominantemente mononuclear y aumento de permeabilidad con formación de membranas hialinas compuestas por fibrina y

de tritus de los neumocitos lesionados. En etapas posteriores conjuntamente con las membranas hialinas puede iniciarse el complejo de reparación del epitelio alveolar caracterizado morfológicamente con la hiperplasia de neumocitos tipo II. (Fig.11).

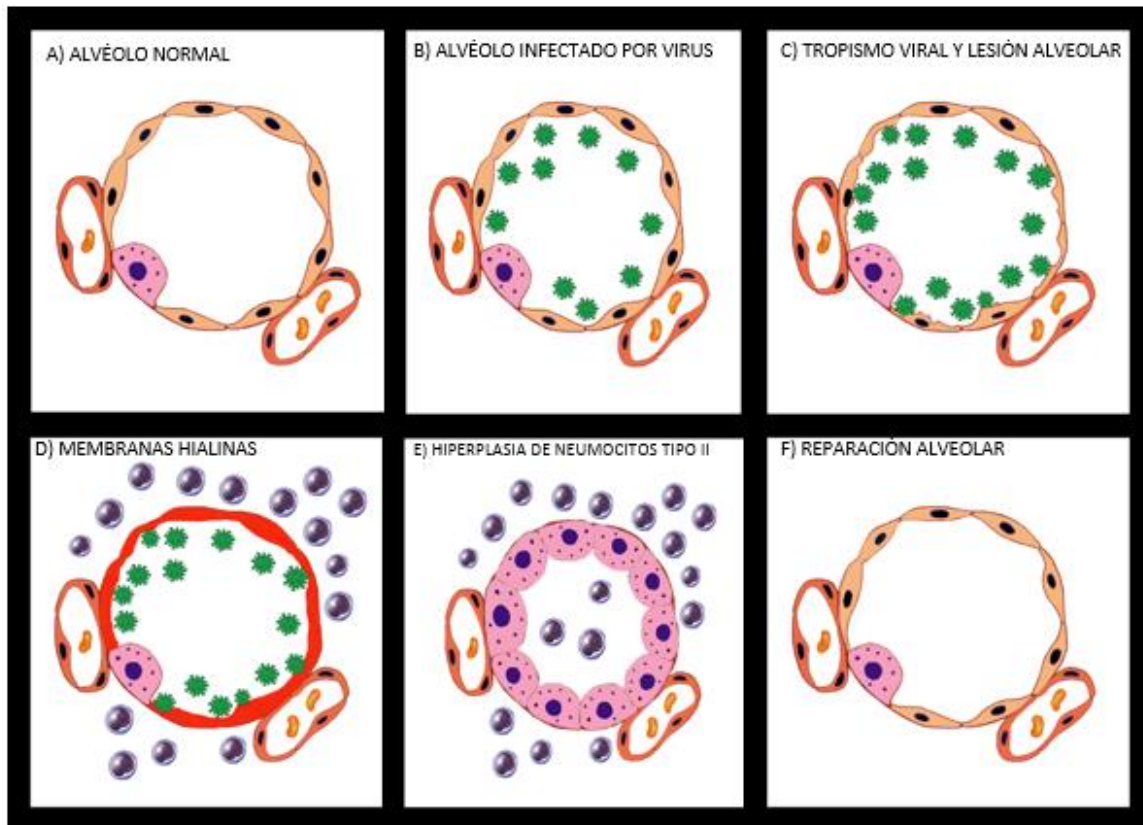


Fig. 11 Etapas de las neumonías virales.

Cuando existe una destrucción significativa del epitelio alveolar las neumonías virales desarrollan un aforma de lesión pulmonar conocida como daño alveolar difuso (Ver pag 42).

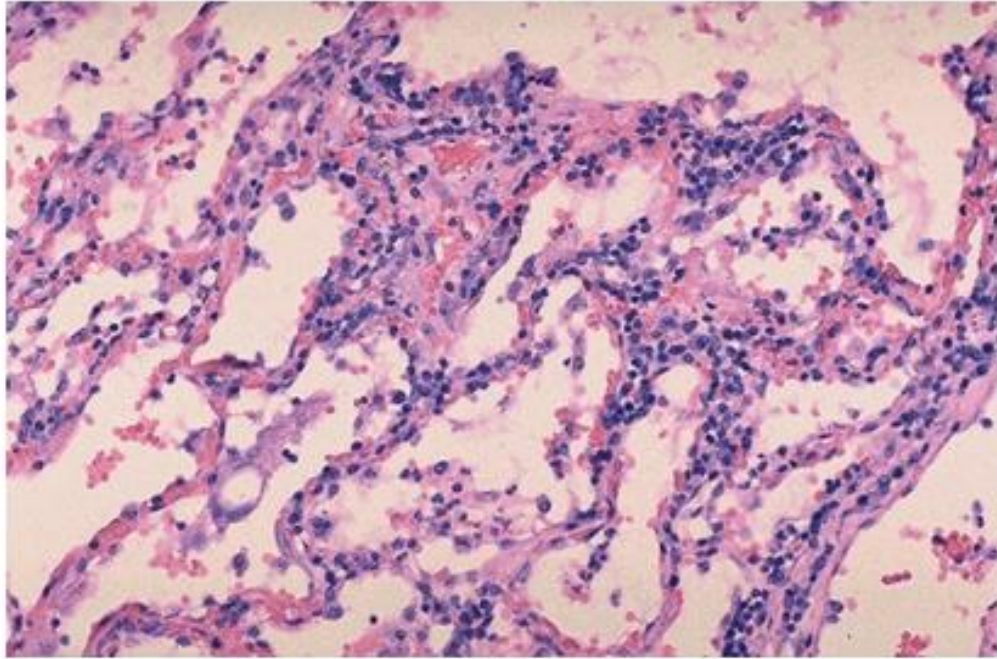


Fig. 12 Neumonía viral. Se caracteriza por infiltrados linfocitarios intersticiales. Obsérvese la ausencia de exudado alveolar.

Los virus convencionales como el de la influenza, parainfluenza, RSV y adenovirus) causan brotes de enfermedades respiratorias en la población general cada año. En lactantes, ancianos y en aquellos pacientes con enfermedades crónicas, estos patógenos pueden causar neumonías graves. A los virus del herpes (virus del herpes simple y CMV) se les atribuye principalmente la neumonía en personas inmunodeprimidas.

Los virus respiratorios recientemente reconocidos incluyen: cepa de influenza, H5N1 detectado por primera vez en 1997 en Hong Kong, el H1N1 (S-OIV) que surgió en 2009 como la causa de los brotes sostenidos por transmisión de persona a persona en varios países, un tipo de coronavirus que causó el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que comenzó en el sur de China en 2002 fue llevado por viajeros a otros 33 países y 5 continentes, y el SARS-Cov 2 responsable de la actual pandemia.

IV. Características del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un beta coronavirus que contiene un ARN de cadena sencilla, no segmentado, en sentido positivo; dos tercios del ARN viral, ubicados principalmente en el marco de lectura abierto 1a/1b (ORF 1a/1b, por sus siglas en inglés), codifican 16 proteínas no estructuradas, que interfieren con la respuesta inmune innata del hospedero. La parte restante del genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales esenciales, incluida la glucoproteína Spike (S) distribuidas en toda la superficie viral, es responsable de la unión y fusión del virus con las membranas celulares; Su estructura contiene las subunidades funcionales S1 y S2, la subunidad S1 presenta un dominio N-terminal, un dominio C-terminal y un dominio de unión al receptor conservado (RBD). Esta subunidad media la unión al receptor ECA 2, la subunidad S2 permite la fusión entre el virus y la membrana celular, la proteína de membrana (M) es responsable del transporte transmembrana de nutrientes y eventual formación de su envoltura; La hemaglutinina se fija a residuos de ácido siálico en la membrana plasmática de la célula del huésped y la esterasa hidroliza grupos acetilo. Las características de la HE podrían potenciar el ingreso a las células del huésped y la patogénesis de los coronavirus, las proteínas de nucleocápside (N) se encuentra en el núcleo interactuando con el ARN viral y proporcionando la forma de la misma. Esta proteína es necesaria para el empaquetamiento del ARN viral durante su ensamblaje y las proteínas de envoltura (E) que son encargadas de la liberación de la partícula viral. (Fig. 13).

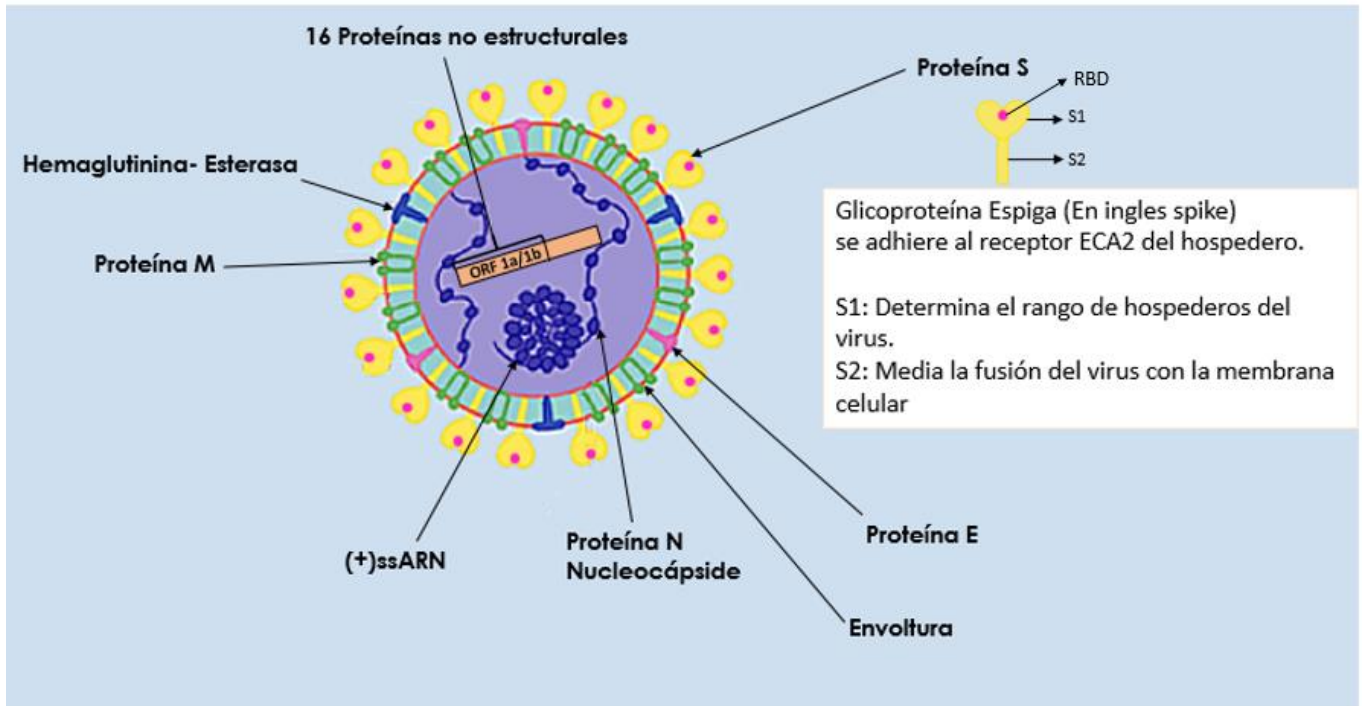


Fig.13 Estructura del SARS-CoV-2 (Ver texto).

V. Neumonías por SARS-CoV-2.

Vías de transmisión propuestas en SARS-Cov-2:

Las principales formas de transmisión del COVID-19 se pueden observar en la Fig.14 Siendo la más común a través de gotículas de +/- de 5 μm de diámetro las cuales son expulsadas al hablar, toser o estornudar provenientes de una persona enferma que se encuentre a más o menos de 1 metro de distancia.

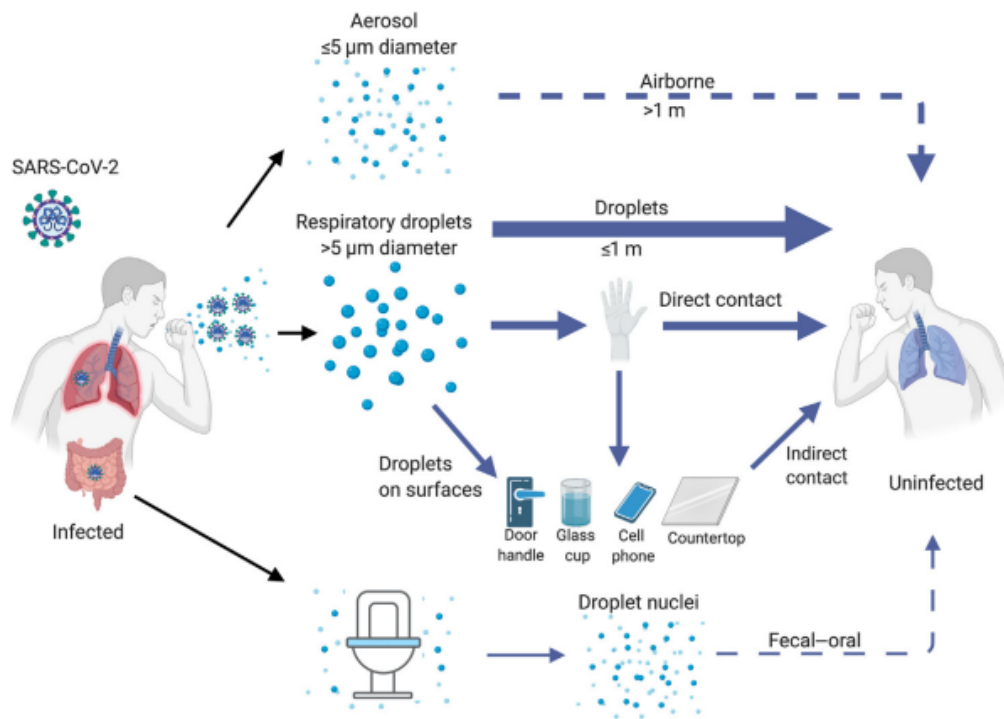


Fig.14 Vías de transmisión propuestas para el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Cov-2 (SARS-CoV-2). La transmisión por gotículas (> 5 μm de diámetro) que se transmite de una persona infectada a una segunda persona es el modo de transmisión mayormente implicado informado durante la pandemia, otras formas de contagio han sido reportadas son el contacto con objetos infectados, inhalación de aire contaminado y vía oral-fecal (esta última todavía en discusión).

Presentación clínica:

La infección por SARS-CoV-2, puede causar cuadros clínicos muy variados desde ser asintomática, causar síntomas leves parecidos a los del "resfriado común" hasta presentar síntomas severos que pueden progresar a Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonía, insuficiencia renal y muerte. Los síntomas más comunes son fiebre, tos y disnea (Fig. 15) que tienen un amplio margen de variabilidad. Los pacientes afectados prácticamente pueden pertenecer a cualquier grupo etario pero afecta con mayor frecuencia a pacientes que de la tercera edad y/o que tienen comorbilidades entre las cuales se encuentran Diabetes Mellitus, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Hipertensión arterial e Insuficiencia renal.

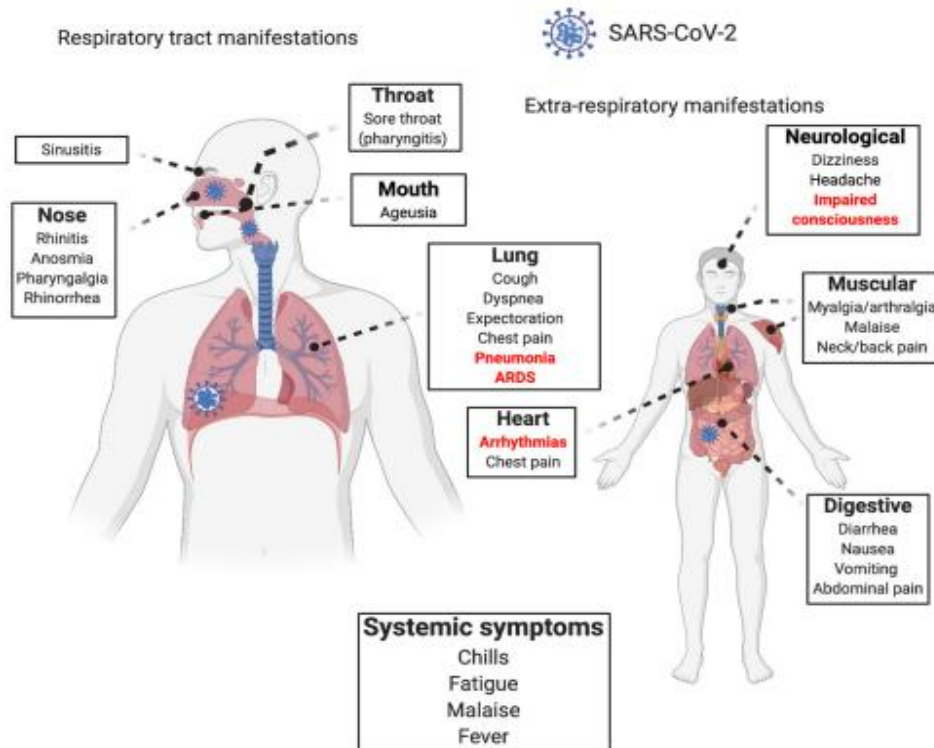


Fig. 15 Manifestaciones de COVID-19 en pacientes sintomáticos.

Desde una perspectiva de diagnóstico, el COVID-19 presenta ciertas características clínicas (comentadas anteriormente), radiológicas y de laboratorio "distintivas", que pueden ser útiles para el diagnóstico y la evaluación de la progresión de la enfermedad. (Ver tabla 1).

Tabla 1. Características distintivas radiológicas y de laboratorio en SARS-CoV-2.

RADIOLOGÍA	LABORATORIO
<p>Puede ser muy variado y dependerá de la etapa y del tiempo de evolución de la infección</p> <p>presencia de patrón de vidrio esmerilado, engrosamiento de septos interlobulillares, las bronquiectasias y el engrosamiento pleural.</p>	<p>*Prueba de antígeno, detecta ciertas proteínas en el virus y pueden dar resultados en minutos.</p> <p>*Pruebas de anticuerpos, determina si se tuvo COVID-19 en el pasado.</p> <p>*La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (reverse transcription polymerase chain reaction [RT-PCR]) detecta material genético del virus.</p> <p>* También se puede aislar el virus en cultivos de células epiteliales respiratorias, pero esto se realiza exclusivamente en laboratorios especializados.</p>

Patogenia:

Después de la inhalación del (SARS-CoV-2) pueden darse varios eventos, como ya se mencionó anteriormente, algunos pacientes pueden ser asintomáticos (y probables portadores sanos) y otros pueden desarrollar distintos síntomas tales como una afección de células del neuroepitelio respiratorio y/o bucal causando síntomas como anosmia y disgeusia y otros como dolor de garganta, tos seca e hipertermia los cuales varían en intensidad en diferentes pacientes. Cuando la infección se propaga a vías respiratorias inferiores causa el estado patológico característico de la enfermedad que puede variar desde una neumonitis intersticial leve con cierto grado de dificultad respiratoria hasta una insuficiencia respiratoria aguda severa (Daño alveolar difuso) que puede causar la muerte en pocos días. Esta gran variabilidad entre los pacientes afectados depende de la cantidad del inóculo e idiosincrasia de cada individuo.

Modo de infección a las células del huésped:

El SARS- CoV-2 infecta a la célula del huésped a través de su proteína spike la cual posee un dominio ligador de receptor (RBD) que media la unión con el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Las porciones S1 y S2 de dicha proteína interactúan además con una proteasa de serina transmembrana 2 (TMPRSS2) lo que facilita la fusión del virus con la membrana de la célula huésped, permitiendo su endocitosis, una vez en el endosoma / endolisosoma las proteínas spike interactúan con la cathepsina L localizada dentro de dicha estructura lo que favorece la liberación del virus hacia el citoplasma celular.

Una vez liberado el genoma del virus en el citoplasma de la célula huésped ORF 1a/1b se expresan para producir pp1a y pp1b las que activan al complejo replicasa/transcriptasa iniciando un proceso proteolítico que termina activando la replicación genómica y la síntesis de proteínas de la nucleocapside (N), proteínas de envoltura (E), proteínas de membrana (M) y proteínas spike (S) (Fig. 16).

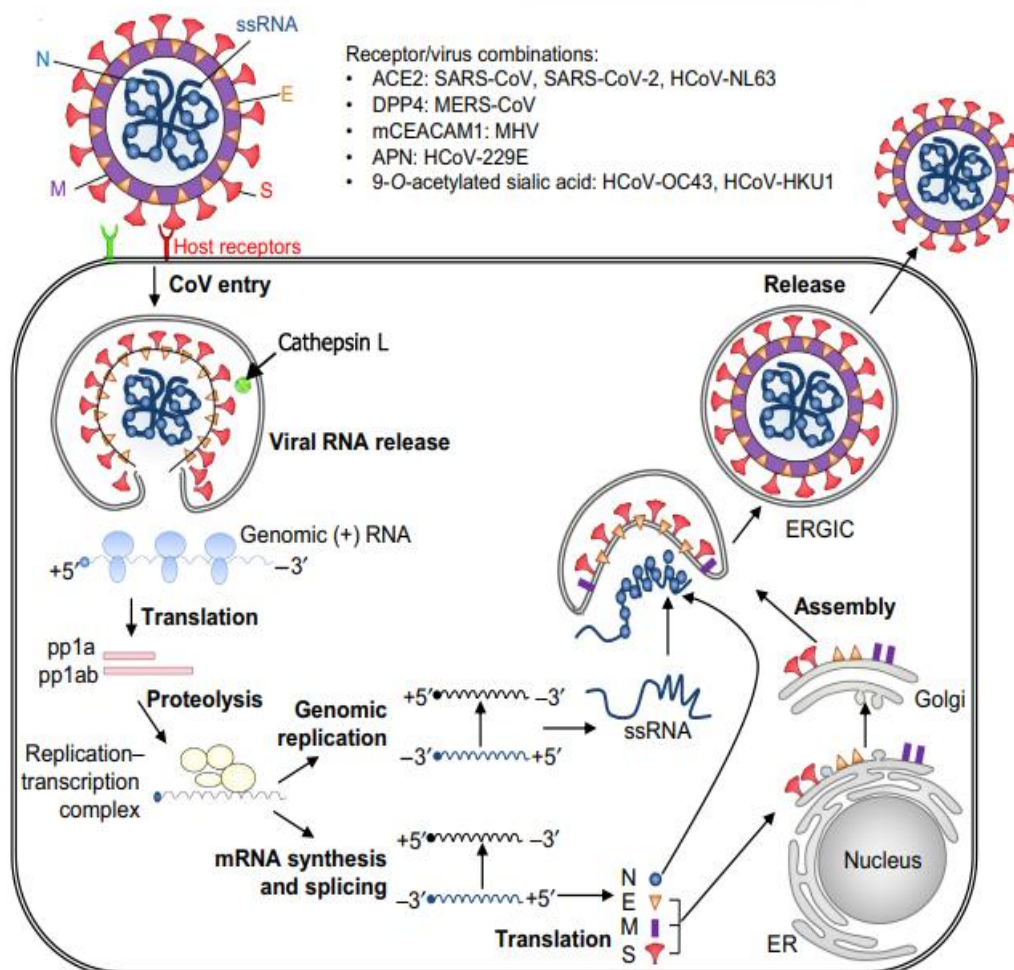


Fig.16 Modo de infección del coronavirus a las células del huésped.

Daño celular

Predominantemente El SARS-CoV-2 afecta a células epiteliales y endoteliales ocasionando tres tipos de muerte celular: piroptosis, necroptosis y apoptosis (Panoptosis).

Piroptosis:

Una vez en el endosoma el receptor TLR7 y quizá el receptor TLR3 activan a las moléculas de señalización MYD88 y TRIF respectivamente, las cuales activan a su vez a varios factores de transcripción tales como el factor nuclear κ B (NF- κ B) que permite que se expresen genes proinflamatorios que favorecen la síntesis de mediadores químicos, (por ej: IL-1 β , IL-18, TNF e IL-6), que causan activación de la inflamación aguda y la estimulación de la inmunidad adaptativa y la de los factores de transcripción que permiten la expresión de genes de interferones tipo I como el factor regulador de interferón 7 (IRF7) y el factor regulador de interferón 3 (IRF3) que favorecen un estado antiviral (por ej: inhibición de la síntesis de proteínas virales, degradación del RNA viral e inhibición de la expresión de genes del ensamblaje del virión) . Otra de las formas de activación del NF-Kb y del IRF3 se realiza a través del receptor citosólico para RNA monocatenario MDA5 y quizá también del receptor RIG-1 (ambos de la familia de receptores tipo RLR) los cuales se encuentran asociados a la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS) que coordina la activación de dichos receptores. (Fig.17) Por otra parte la presencia del RNA y/o de proteínas virales activa a otras proteínas proinflamatorias NLRP3 y ASC las cuales se unen a la procaspasa 1 constituyendo el inflammasoma y cuya finalidad es la conversión de la procaspasa 1 a su forma activa caspasa 1 la cual

favorece la conversión de las interleucinas 1 β y 18 (ya mencionadas) las cuales al ser secretadas favorecen la inflamación aguda, sin embargo si la concentración de RNA y proteínas virales aumenta en el interior de la célula infectada la porción secretora de dichas interleucinas se pierde aumentando su concentración intracelular lo que causa que las caspasas inflamatorias 1, 4 y/o 5 se activen y causen a su vez la activación de la gasdermina D que forma poros en la membrana celular produciendo así la muerte celular por piroptosis.(Fig. 18)

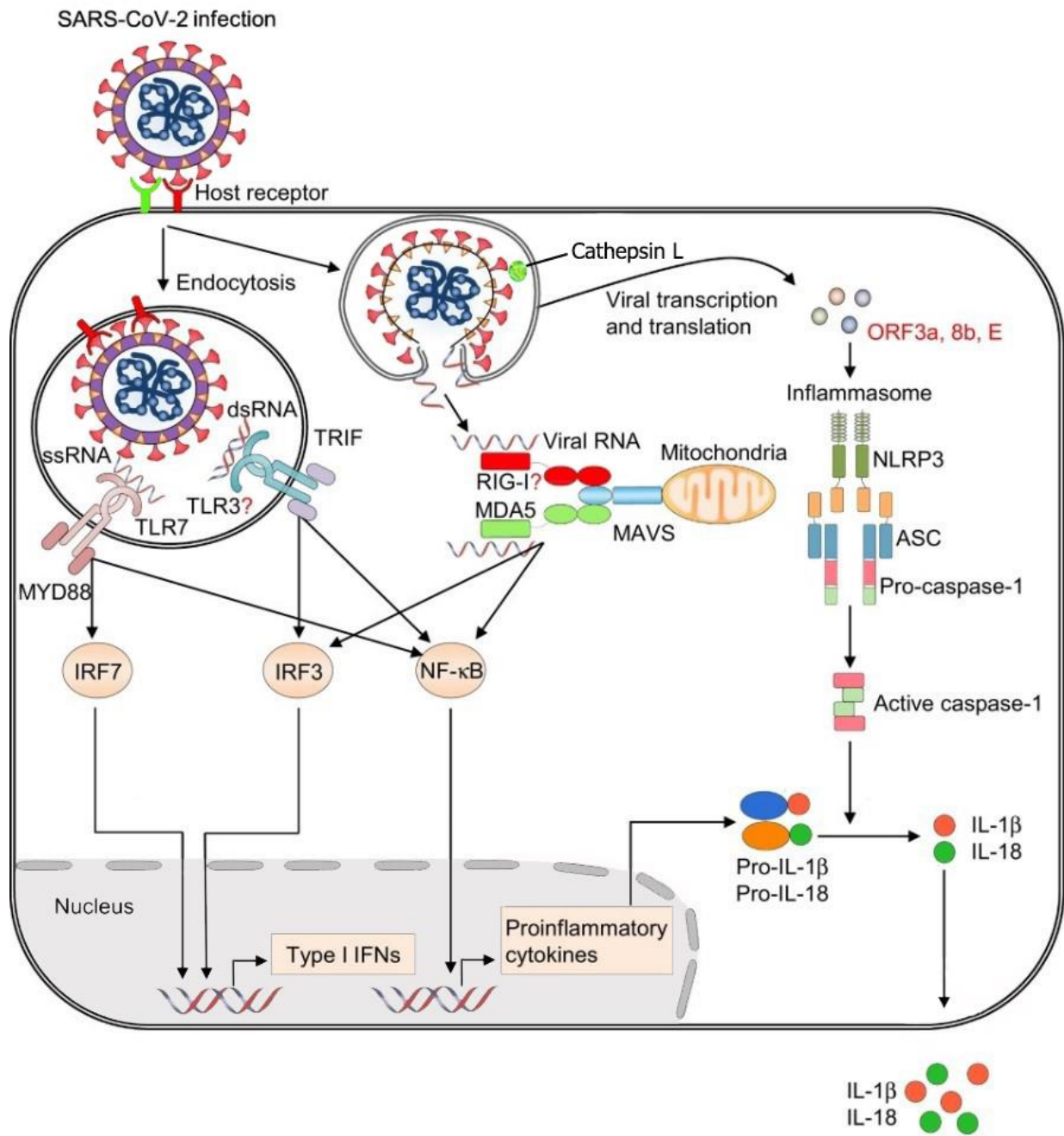


Fig. 17 Respuesta inmune ante el SARS-CoV-2, activación del Inflammasoma y síntesis de proteínas proinflamatorias. Estado antiviral.

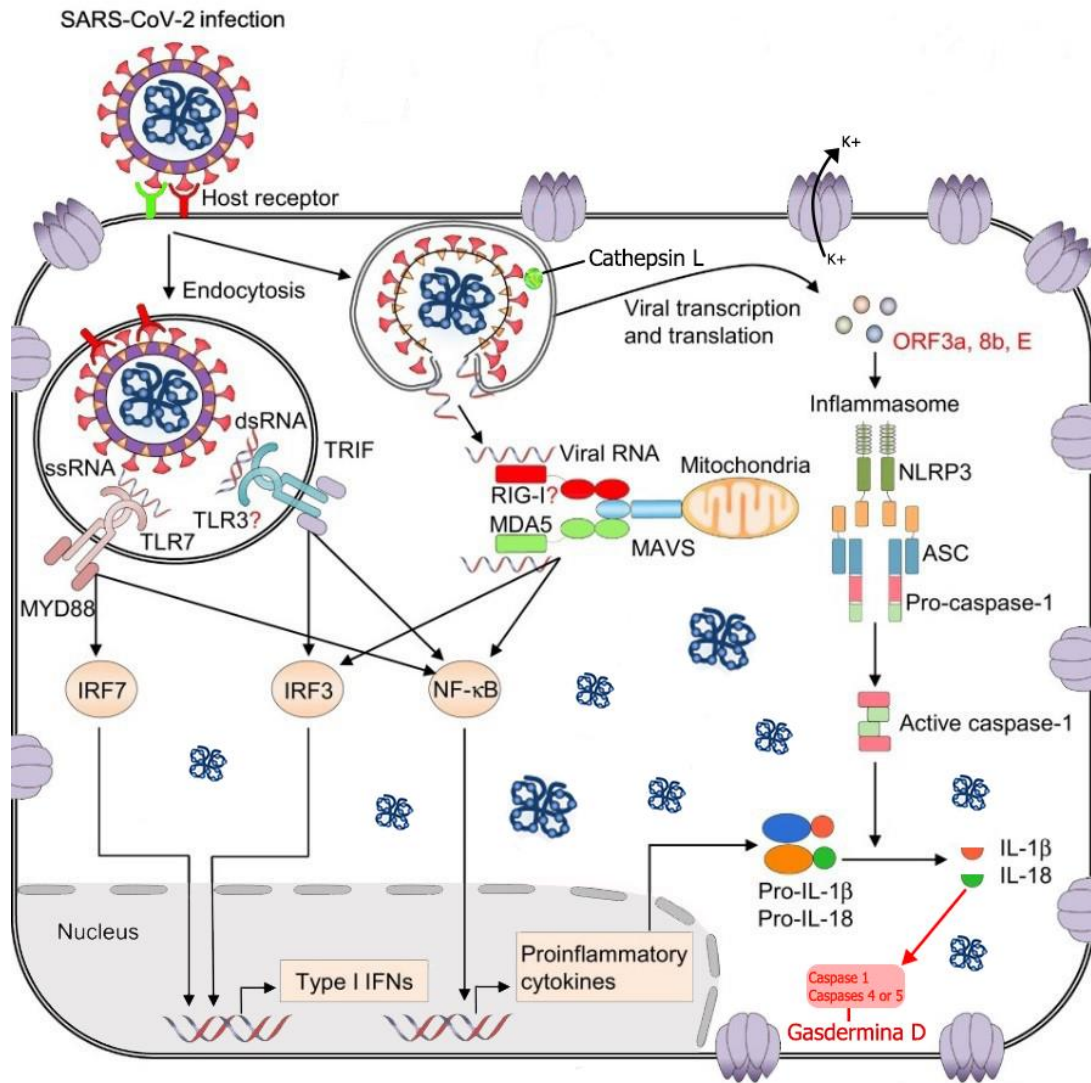


Fig. 18 Pyroptosis

Apoptosis:

La apoptosis es una de las formas más conocidas de muerte celular programada, se activa también por el coronavirus, el cual activa a la procaspasa 8 y la convierte en caspasa 8 (caspasa iniciadora) que a su vez activa a la procaspasa 3 convirtiéndola en caspasa 3 (caspasa ejecutora) que ocasiona la proteólisis del citoesqueleto y degradación del ADN, además puede activar otras caspasas ejecutoras tales como la 7, 4, 5 y 6 las cuales pueden sinergizar las funciones anteriormente mencionadas de la caspasa 3 (Fig.19).

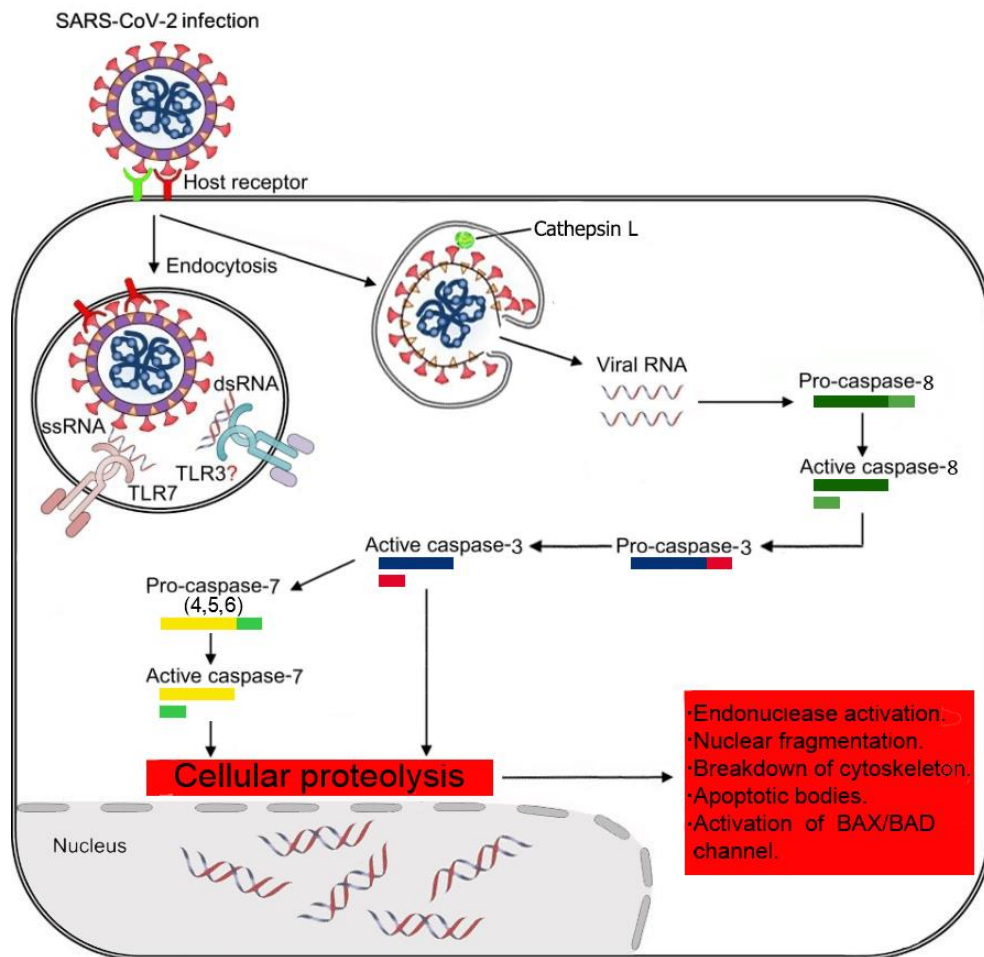


Fig.19 Apoptosis.

Necroptosis:

Forma de muerte celular que aún se discute si es inducida por el SARS-CoV-2, puede ocurrir de las dos formas siguientes:

La primera es que el virus actúa sobre DAI (proteínas citoplasmáticas), las proteínas DAI fosforilan a RIPK3 y a MLKL las cuales al fosforilarse se unen y forman el necrosoma, este ejecuta la necroptosis que destruye al citoesqueleto y forma poros en la célula. (Fig.20)

La segunda es que el virus actúa sobre los receptores de INF (interferón), activan a la vía JAK-STAT el cual es un factor de transcripción que actúa sobre el ADN haciendo que se exprese el gen de PKR, este se une a RIPK1 y lo fosforila, actuando sobre RIPK3 y MLKL para formar el necrosoma y así inducir la necroptosis. (Fig. 20).

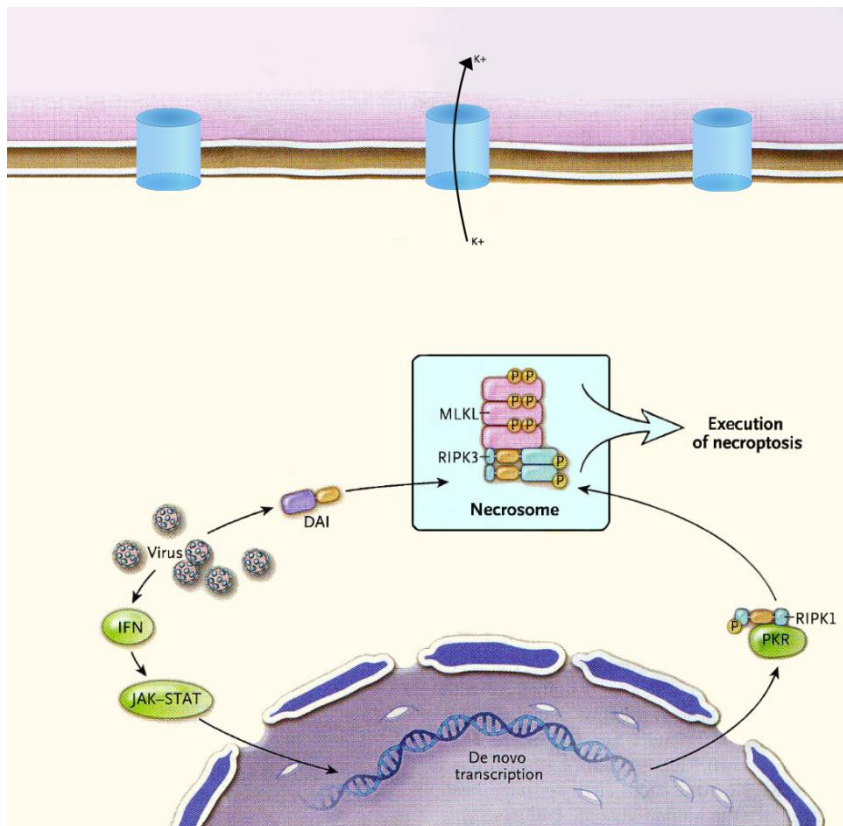


Fig. 20 Necroptosis.

Si estos cambios anteriormente mencionados (piroptosis, necroptosis, apoptosis, trombosis) son extensos se produce el daño alveolar difuso. (Ver más adelante).

Daño endotelial

El daño endotelial producido por el SARS-CoV-2 puede ser causado de dos formas:

- 1) Daño celular directo (como fue descrito anteriormente).
- 2) Por mediadores químicos liberados por la respuesta inmunológica a SARS-CoV-2

- 1) Daños celular directo Al afectar directamente a las células endoteliales el SARS-CoV-2 puede causar exactamente los mismos daños que cuando afecta a las células epiteliales; es decir, puede producir piroptosis, apoptosis y probablemente necroptosis.

Lo que provoca el desprendimiento de células endoteliales hacia la luz de los vasos sanguíneos favoreciendo la obstrucción de los mismos y activando al sistema de coagulación con la consecuente formación de trombos. (Fig.21 y 22)

- 2) Liberación excesiva de mediadores químicos Otra causa del daño endotelial es debido a la presencia elevada de mediadores químicos, es decir, cuando una célula presentadora de antígeno reconoce al virus a través de los receptores de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), esta produce Factor de necrosis tumoral α (TNF α) que va a actuar sobre el receptor de factor de necrosis tumoral el cual se encuentra en la membrana de la célula endotelial, una vez reconocido produce distintos efectos en la célula endotelial como la expresión de moléculas de adhesión las cuales

ayudan al rodamiento leucocitario, producción de IL-1, IL-6, IL-18 y TNF α que en cantidades elevadas producen lesión directa a las células endoteliales esta lesión ocasiona la síntesis y liberación de factor tisular activando la vía extrínseca de la coagulación y con ello la formación de trombos (Fig. 23).

Con mayor frecuencia los trombos se producen en la microcirculación pulmonar, en vasos sanguíneos de pequeño calibre y en ocasiones de mediano calibre.

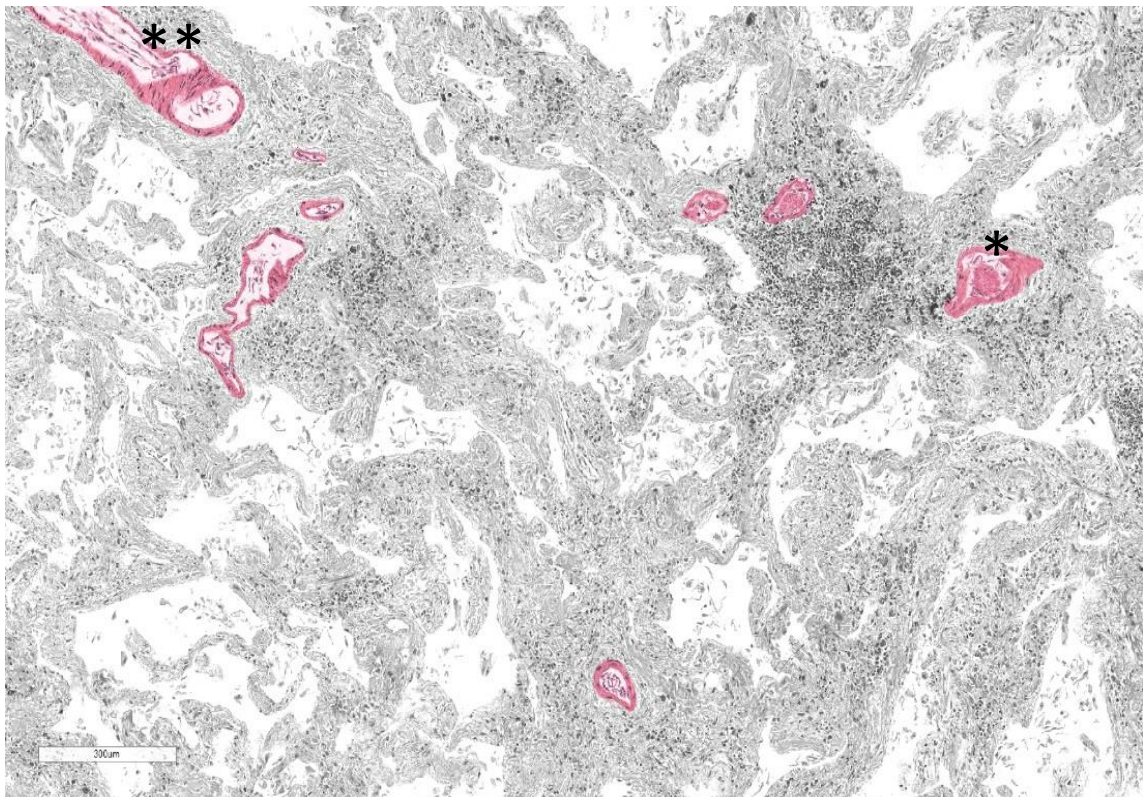


Fig. 21 Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER). Microfotografía con H/E 20X, desaturada del parénquima pulmonar para destacar vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre en los que se muestran trombos (*) y desprendimiento de células endoteliales (**).

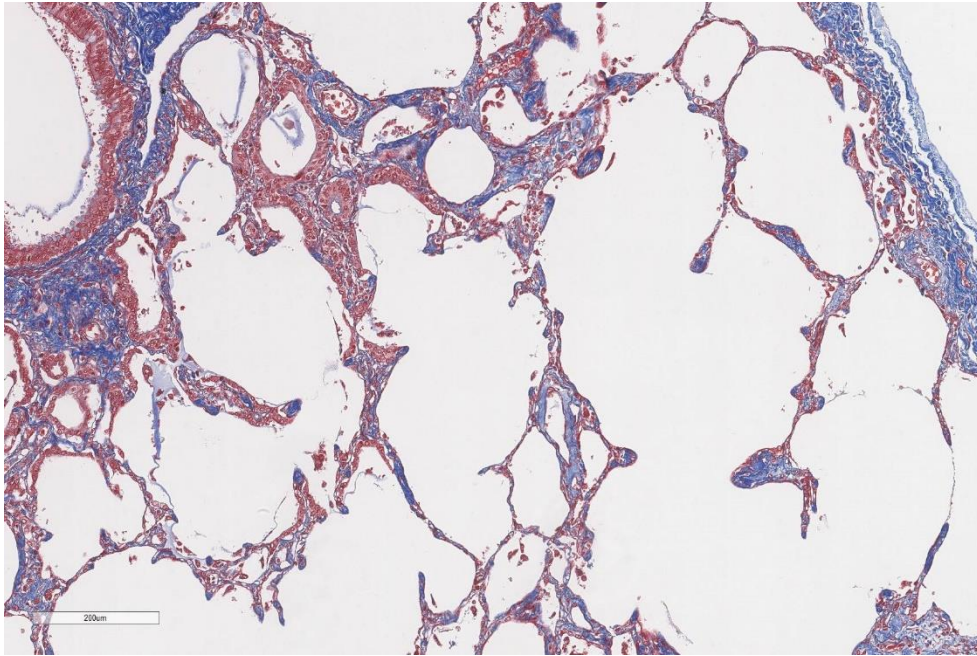


Fig. 22 Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER). Microfotografía (10X Tricromico de Masson) se aprecian trombos en distintas etapas de evolución en la microcirculación pulmonar.

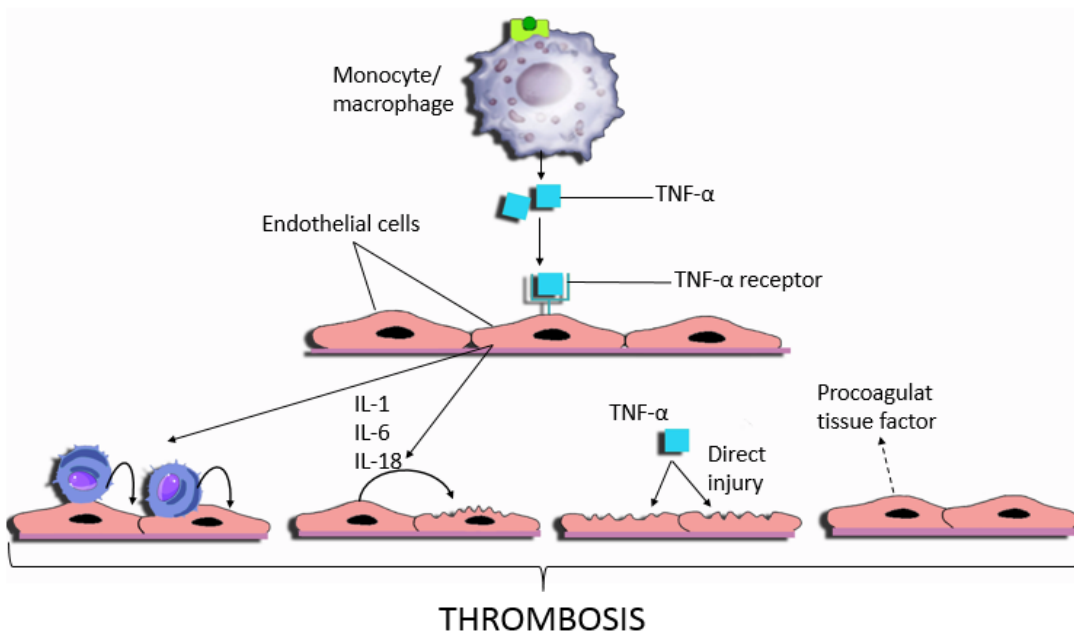


Fig. 23 Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER) Daño endotelial y su relación con la trombosis.

Daño alveolar difuso (DAD):

De acuerdo a la información obtenida en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias una de las características morfológicas distintivas de la etapa aguda de la infección por COVID-19 es el daño alveolar difuso, alteración que produce gran parte de las muertes en dicha etapa; sin embargo no es patognomónica del COVID-19. (Ver cuadro 3). Es importante aclarar que el término difuso se refiere a los cambios en un alveolo y que indica que todas las partes de él están afectadas epitelio, endotelio e intersticio. (El alveolo esta difusamente afectado). Pero el término difuso a veces causa confusión ya que usualmente es interpretado como sinónimo de extensión de afectación del parénquima pulmonar y no exclusivamente del alveolo. La magnitud del deterioro del parénquima pulmonar es directamente proporcional a la gravedad del paciente.

Cuadro 3. Etiología del Daño Alveolar Difuso

Idiopathic	Inhalants—cont'd
Acute interstitial pneumonia (Hamman-Rich syndrome)	Amitrole-containing herbicide
Infection	Ammonia and bleach mixture
Any infection in the immunosuppressed patient, especially <i>Pneumocystis jiroveci</i> infection	Chlorine gas
Viral infection: adenovirus, influenza virus, herpesvirus, CMV, and hantavirus infections; SARS; coronavirus and RSV infections, others	Hydrogen sulfide
<i>Legionella</i> infection	Mercury vapor
<i>Mycoplasma/Chlamydia</i> infection	Nitric acid fumes
Rickettsial infection	Nitrogen dioxide
Drugs	Paint remover
Chemotherapeutic drugs: busulfan, bleomycin, methotrexate, azathioprine, BCNU, cytoxan, melphalan, mitomycin-C	Smoke
Amiodarone	Smoke bomb
Gold	Sulfur dioxide
Nitrofurantoin	War gases
Hexamethonium	Shock
Placidyl	Traumatic
Penicillamine	Hemorrhage
Collagen vascular disease	Neurogenic
Systemic lupus erythematosus	Cardiogenic
Rheumatoid arthritis	Sepsis
Polymyositis/dermatomyositis	Radiation exposure
Scleroderma	Other etiologic factors/conditions
Mixed connective disease	Acute massive aspiration
Pulmonary hemorrhage syndrome and vasculitis	Acute pancreatitis
Goodpasture syndrome	Burn
Microscopic polyangiitis	Cardiopulmonary bypass
Polyarteritis nodosa	Heat
Wegener granulomatosis	High altitude
Vasculitis associated with collagen vascular disease	Intravenous administration of contrast material
Ingestants	Leukemic cell lysis
Paraquat	Molar pregnancy
Kerosene	Near-drowning
Denatured rapeseed oil	Peritoneal-venous shunt
Inhalants	Post-lymphangiography
Oxygen	Toxic shock syndrome
	Transfusion therapy
	Uremia
	Venous air embolism

El daño alveolar difuso se caracteriza por 4 fases: 1) Exudativa, 2) Transición, 3) Proliferativa, 4) Resolución / Fibrosis las cuales pueden variar tanto en tiempo de aparición como en su duración.

La etapa **exudativa** caracterizada por la presencia de edema que puede ser intersticial y alveolar, inicia pocas horas después de la infección y alcanza su máximo entre las primeras 24 horas, generalmente se acompaña de formación de membranas hialinas (característica distintiva del DAD) que se disponen revistiendo la luz del alveolo lesionado (Fig. 24 y están constituidas por fibrina y detritus celulares en su mayoría de neumocitos, posteriormente, en la llamada etapa de **transición** se agrega infiltrado inflamatorio principalmente linfocitario, se puede observar hiperplasia de neumocitos tipo II y ciertos grados de fibrosis en el intersticio, este proceso puede evolucionar hacia la **resolución** o bien evolucionar hacia la fase **proliferativa** representada por diferentes grados de fibrosis, pudiendo evolucionar hacia una resolución, estabilización de la fibrosis o fibrosis progresiva.

(Fig. 25)

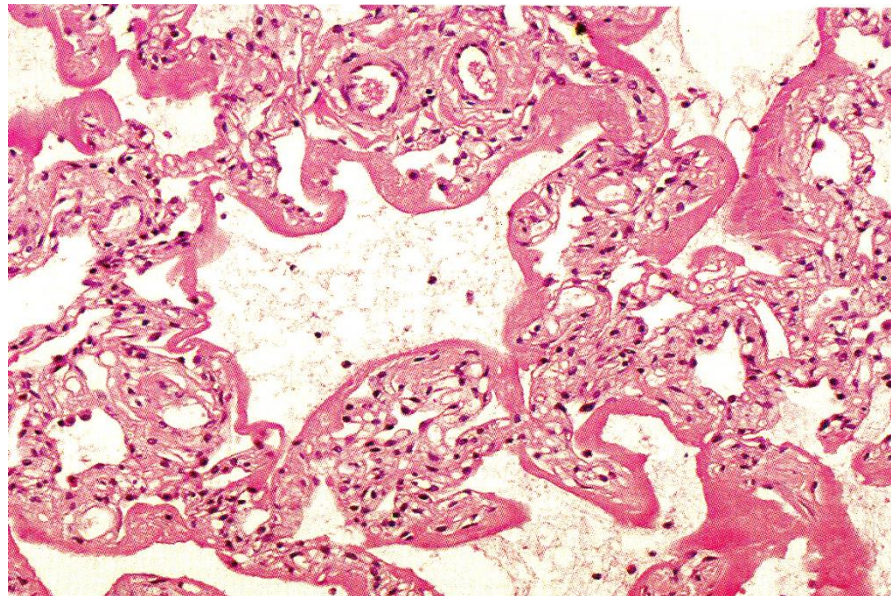


Fig. 24 fuente directa. Microfotografía H/E 40X edema intersticial y membranas hialinas.

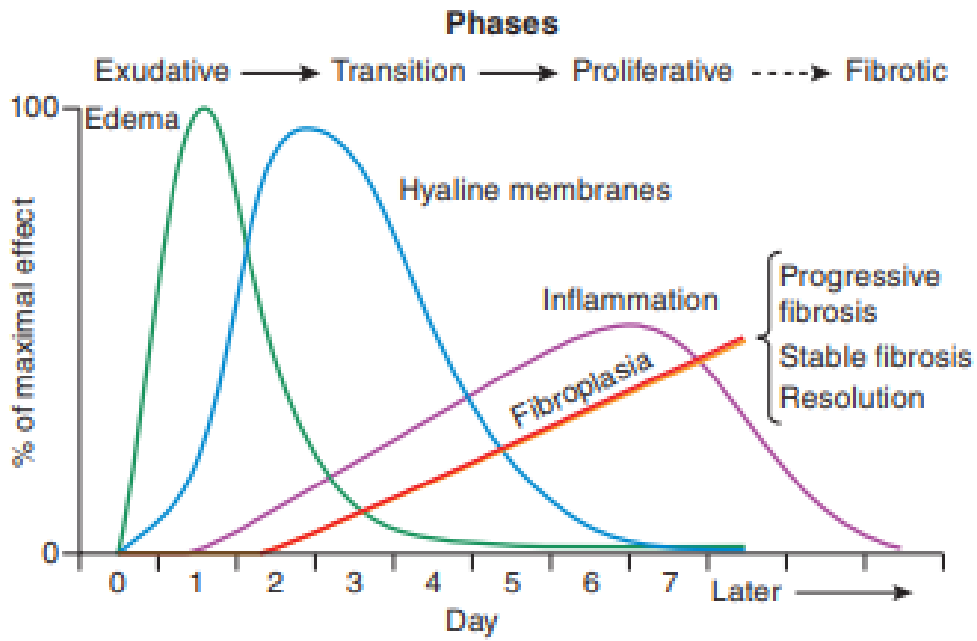


Fig. 25 Fases del daño alveolar difuso

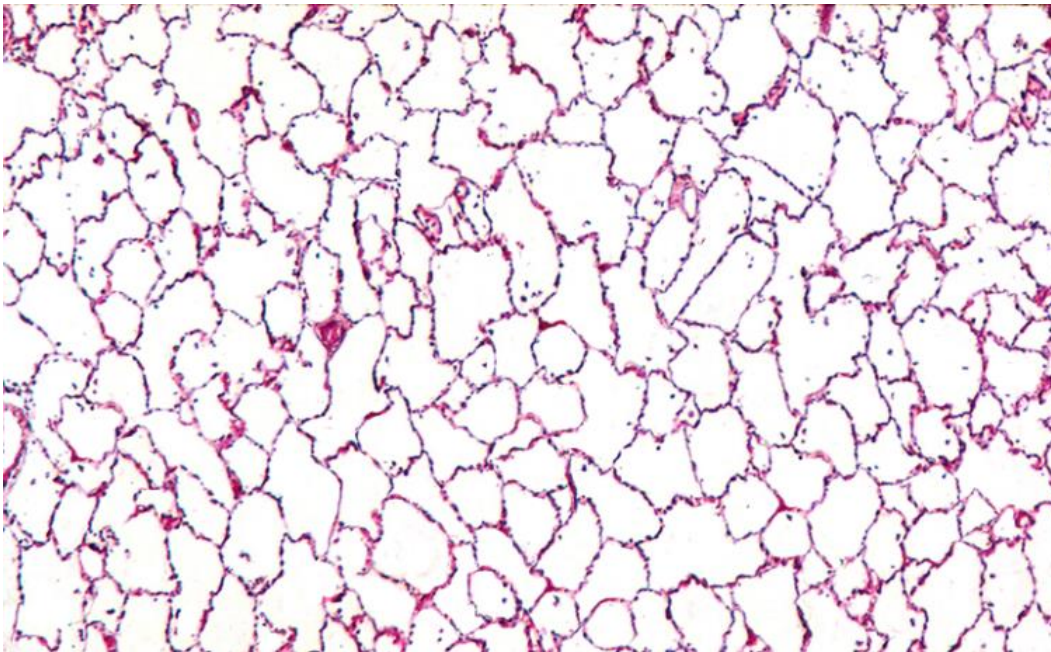


Fig.26 Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER) Microfotografía H/E 10X. Parénquima pulmonar normal compárese con el DAD de la fig. 27

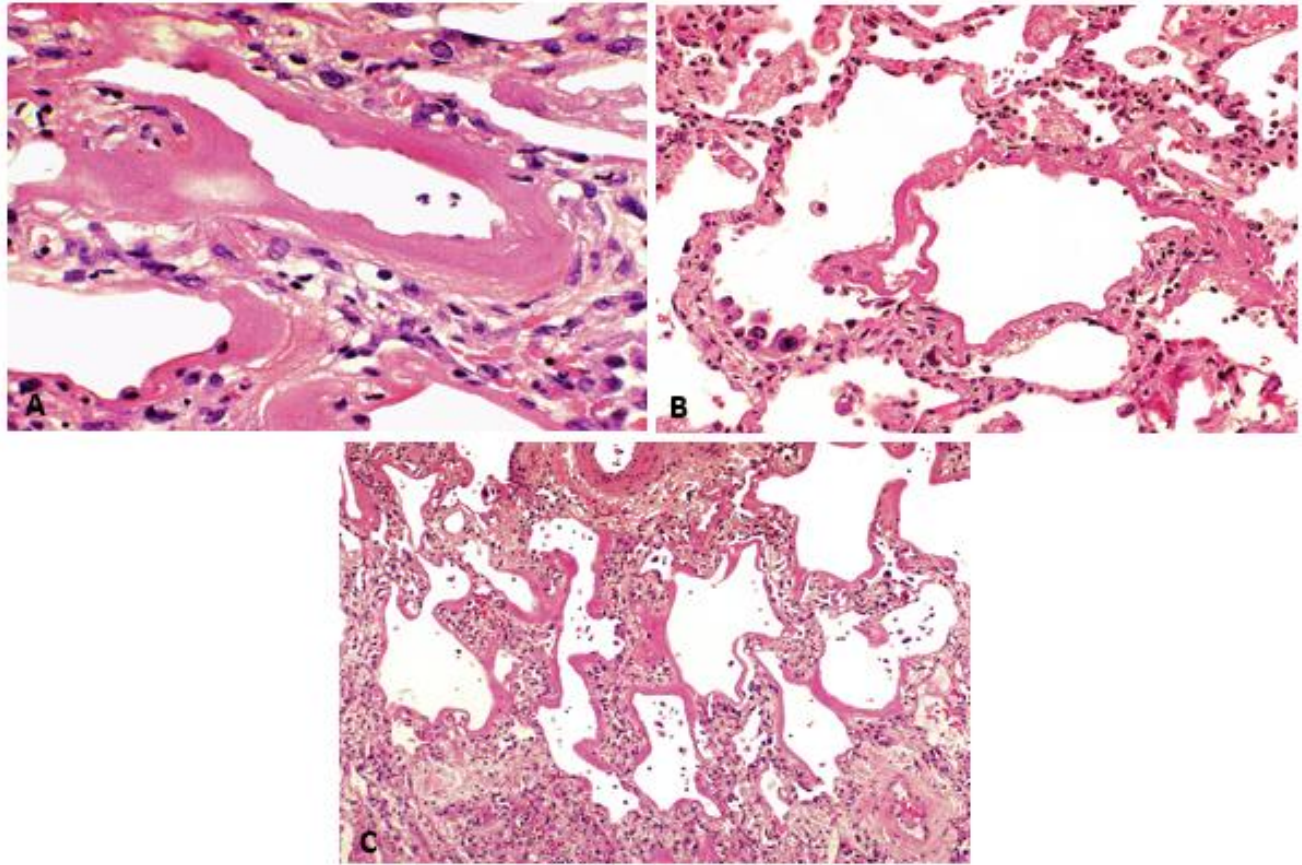


Fig.27 Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER). Microfotografías H/E , A) 60X, B) 40X y C) 20X, DAD. A) Membranas hialinas revistiendo los alveolos. B) Membranas hialinas y aumento de la celularidad en el intersticio. C) Organización de las membranas hialinas y aumento de la celularidad en la luz de los alveolos.

Si el paciente sobrevive a la etapa aguda del daño alveolar difuso la enfermedad puede evolucionar hacia neumonía intersticial descamativa asociada a covid, neumonía organizada y fibrosis intersticial cuyo orden puede ser totalmente intercambiable incluso poderse presentar en distintas zonas del parénquima pulmonar.

Neumonía intersticial descamativa:

La neumonía intersticial descamativa se caracteriza por la presencia de neumocitos exfoliados macrófagos y fibroblastos atraídos por factores quimiotácticos de los mismos, en algunos casos la fibrina en la luz de los alveolos. Dichos eventos ocurren porque una vez que el SARS-CoV-2 llega a los alveolos pulmonares muestra tropismo por los neumocitos (Fig. 28 A) por lo que comienza a producir una lesión celular directa a los mismos (Fig.28 B), después hay un aumento de permeabilidad gracias a ello se produce edema intraalveolar (Fig.28 C) e intersticial, posteriormente debido a la lesión celular de los neumocitos estos pueden exfoliar (desprenderse) hacia la luz de los alveolos (Fig. 28 D) a este fenómeno se le denomina patrón descamativo.

El edema intraalveolar puede estar presente o no y cuando lo está varía en intensidad. (Fig. 28 E).

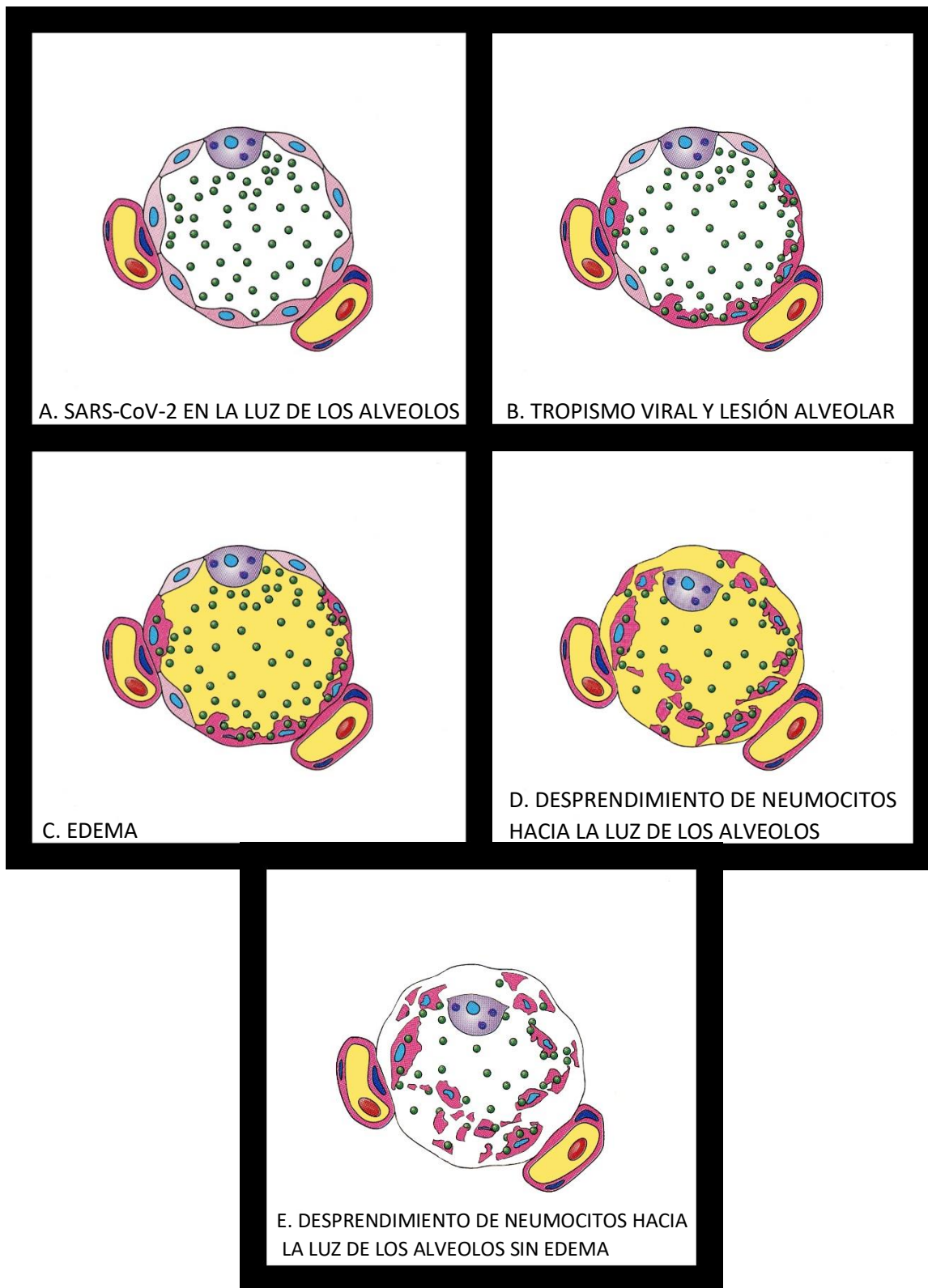


Fig. 28 Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER). Neumonía intersticial descamativa.

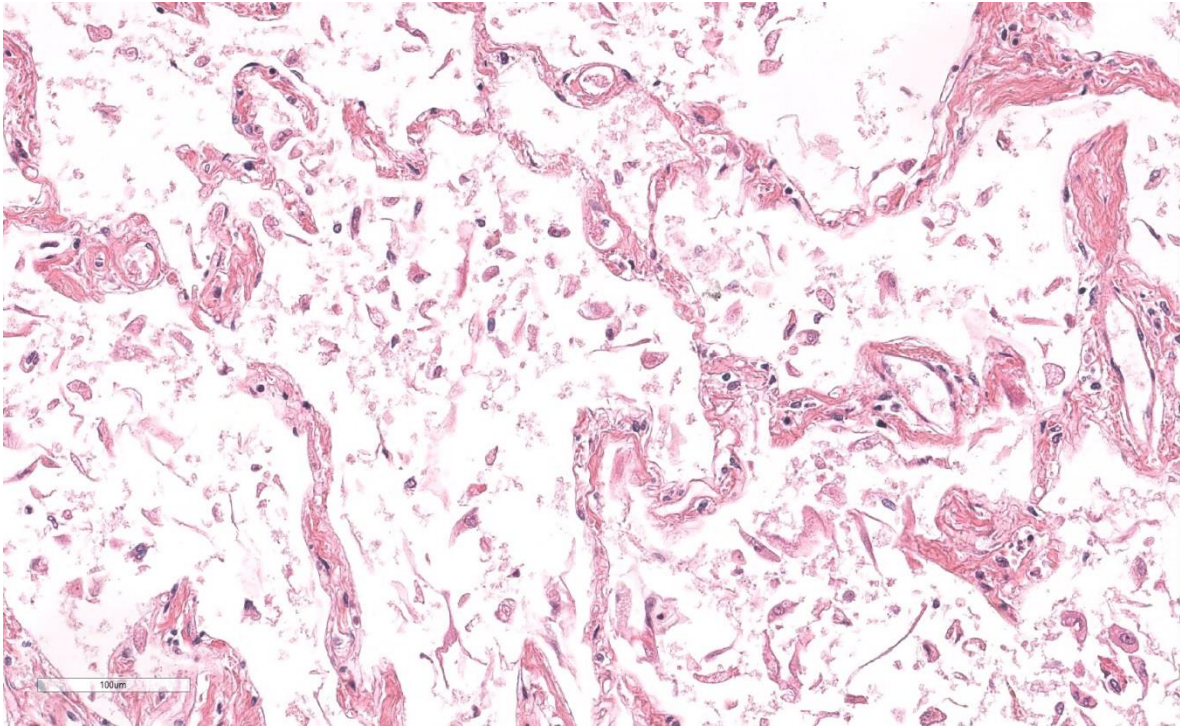


Fig. 29 Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER). Microfotografía H/E 40X. Neumonía intersticial descamativa. Células exfoliando hacia la luz de los alveolos.

Neumonía organizada:

Este término se refiere a la formación de nódulos fibrosos caracterizados por la presencia de colágeno en distintos grados de organización, fibroblastos, macrófagos y linfocitos (los así llamados cuerpos de Masson). Hasta donde se conoce la formación de dichos nódulos ocurre porque debido a un trastorno del proceso reparativo en donde los macrófagos secretan factores quimiotácticos que atraen a linfocitos y fibroblastos, los cuales producen colágeno en la luz de los alveolos. (Fig. 30 y 31)

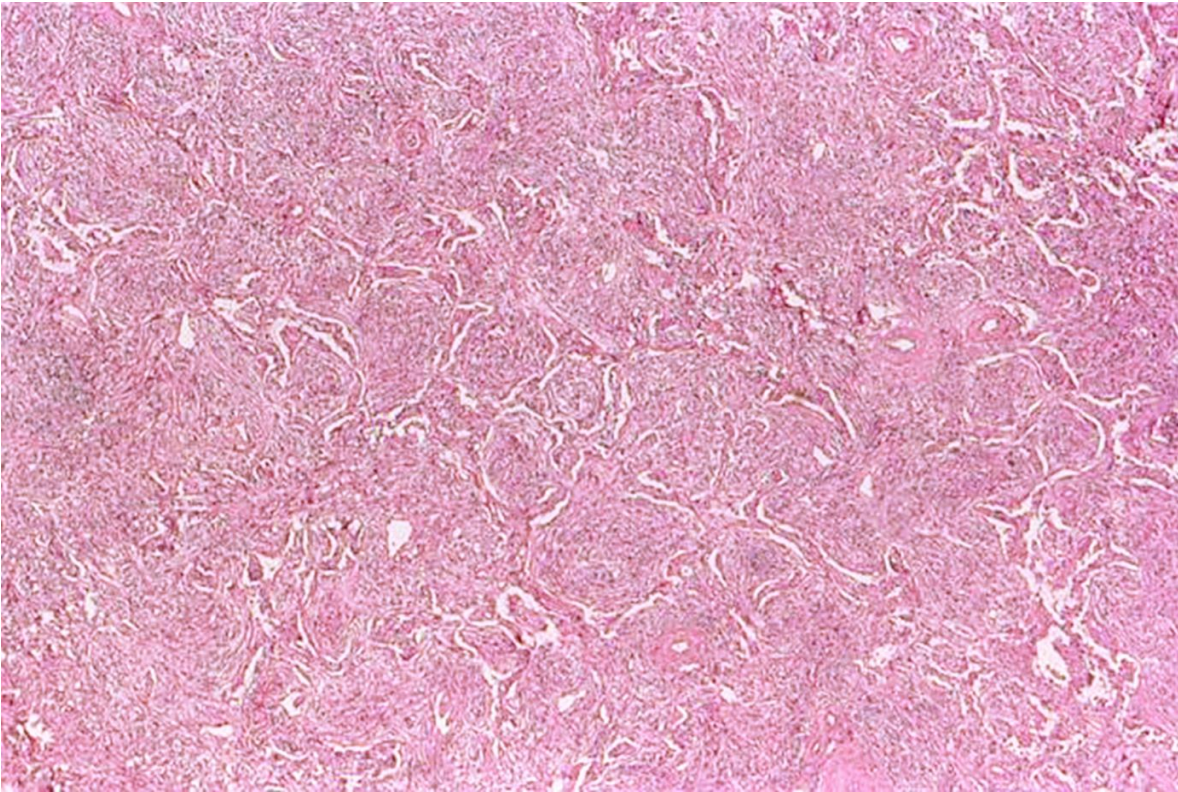


Fig. 30 Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER). Microfotografía H/E 20X. Parénquima pulmonar, el interior de los alveolos tiene pólipos de tejido de granulación (cuerpos de Masson) asociados a una neumonía organizada.

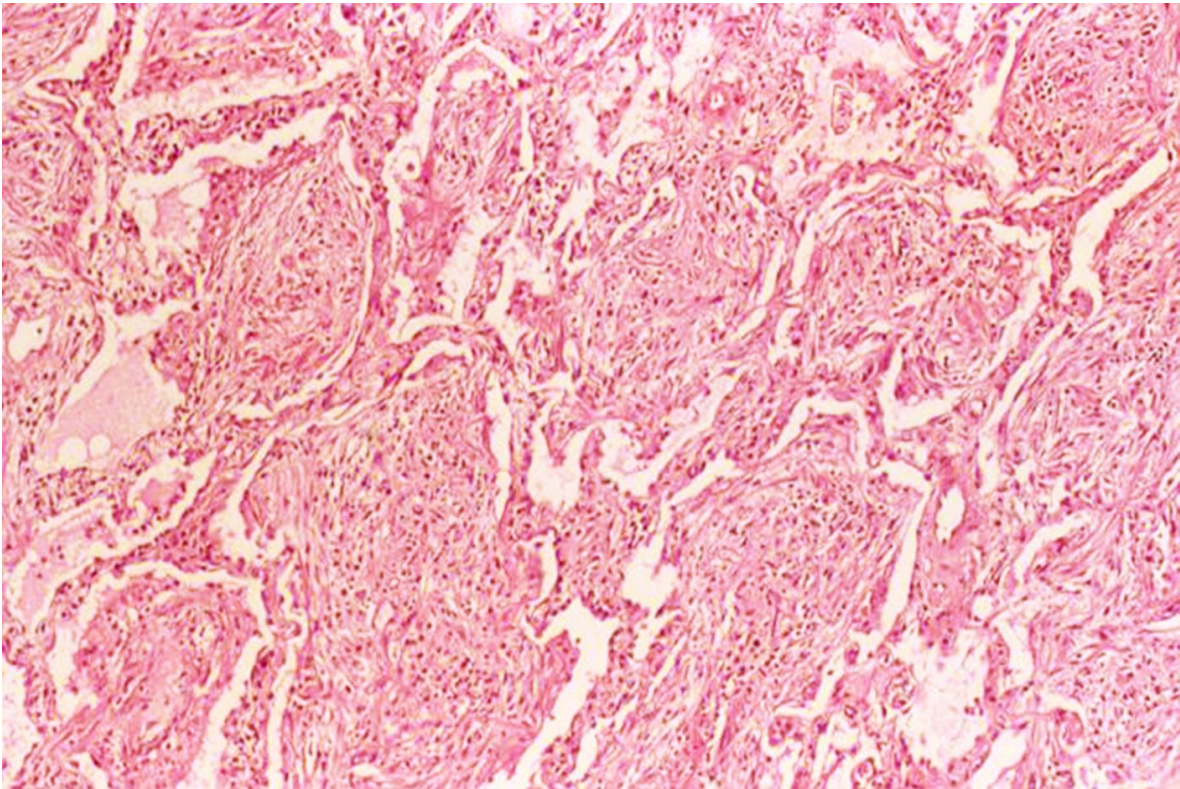


Fig. 31 Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER). Microfotografía H/E 40X. Formación de cuerpos de Masson asociados a una neumonía organizada.

Fibrosis intersticial:

A pesar de que la etiología precisa de la fibrosis no se conoce se sabe ahora que al igual que la neumonía organizada corresponde a un trastorno del proceso reparativo en donde el intersticio empieza a mostrar engrosamientos irregulares por la presencia de fibrosis (aumento de la producción de colágeno por los fibroblastos), la cual si evoluciona desfavorablemente va sustituyendo al parénquima pulmonar hasta ocasionar grandes zonas de fibrosis irregular cicatrizal. Lo que ocasiona en un momento dado una insuficiencia respiratoria progresiva. (Fig. 32)

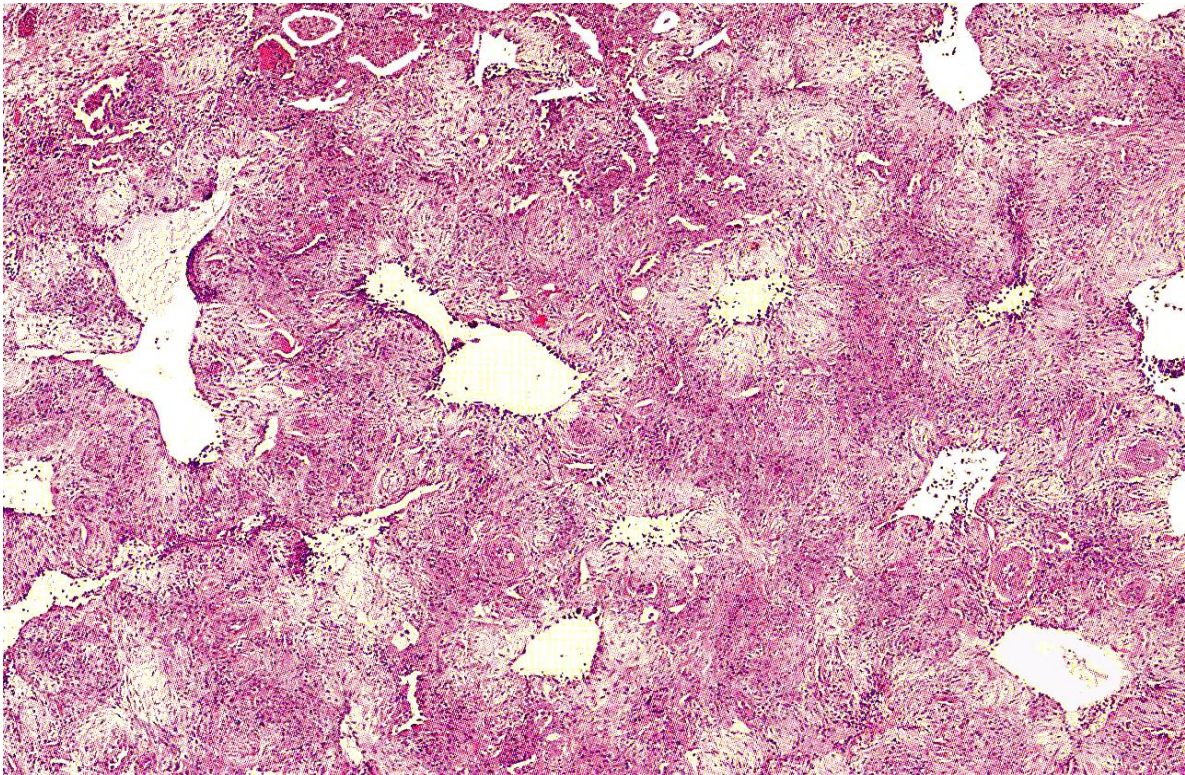


Fig. 32 Fuente directa (cortesía del Dr. Felipe García INER). Microfotografía H/E 30X. Fibrosis intersticial, el intersticio empieza a mostrar engrosamientos irregulares por la presencia de fibrosis.

VI. Discusión:

En la presente tesina se investigó la patogenia y hallazgos histopatológicos en casos de autopsias parciales que se han realizado en el Instituto Nacional de enfermedades respiratorias (INER).

De acuerdo con los resultados mencionados en la parte de patogenia, el virus infecta a la célula a través de los receptores ECA2, los cuales se expresan principalmente en células epiteliales (alveolares tipo 1 y 2, endoteliales, enterocitos del intestino delgado), en células del músculo liso arterial y células de la corteza cerebral; otras de las moléculas implicadas en la infección de las células que actúa como coadyuvante para el ingreso del virus es la proteasa 2 de serina transmembrana (TMPRSS2) la cual es una proteína de la superficie de células epiteliales, que se expresa en algunos pacientes lo que sugiere que puede contribuir a una mayor susceptibilidad hacia el virus. Al entrar el virus a la célula activa a receptores citosólicos como TLRs, por lo que se activan vías de señalización que lo que hacen es inducir la producción de mediadores químicos como citosinas proinflamatorias, además que puede activar la piroptosis, apoptosis y aún está en discusión la necroptosis, esta es una forma benéfica de responder ante un agente infeccioso de nuestro organismo. Sin embargo una producción elevada de citosinas proinflamatorias y un exceso de la activación de las vías de muerte celular puede provocar un gran daño a las células del huésped, lo que lleva a un mayor índice de mortalidad.

Los hallazgos histopatológicos obtenidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias son daño alveolar difuso, trombos en microcirculación pulmonar y en vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, neumonía intersticial descamativa asociada al SARS-CoV-2 y diferentes grados de neumonía organizada y de fibrosis pulmonar intersticial.

VII. Conclusión:

El SARS-CoV-2 se encuentra dentro de la familia de los beta coronavirus y puede causar enfermedades respiratorias moderadas a graves, todo depende de la respuesta inflamatoria del huésped la cual puede ser muy variable para cada ser humano.

Las neumonías causadas por el SARS-CoV-2 pueden causar diferentes patrones morfológicos como se comentó anteriormente, por lo que para su diagnóstico preciso requiere de un conjunto de herramientas diagnosticas como lo son:

Posibles contactos con pacientes infectados, historia clínica, PCR, pruebas rápidas, radiografías y en algunos casos biopsias con inmunohistoquímica.

En la actualidad no se puede determinar con precisión porque existen algunos pacientes que al entrar en contacto con coronavirus no manifiestan signos y síntomas (pacientes asintomáticos), e igualmente porque los pacientes desarrollan diferentes grados de la enfermedad.

El conocer la patogenia y los mecanismos de defensa del organismo podrá brindar mejores alternativas diagnósticas y de tratamiento de esta enfermedad.

VIII.BIBLIOGRAFÍA:

1. Man, S.M. et al. (2017) Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol. Rev.* 277, 61–75.
2. He, W.T. et al. (2015) Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1beta secretion. *Cell Res.* 25, 1285–1298.
3. Shi, J. et al. (2015) Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature* 526, 660–665
4. Nathan, C. (2002) Points of control in inflammation. *Nature* 420, 846–852
5. Hu, B. et al. (2015) Bat origin of human coronaviruses. *Viol. J.* 12, 221

6. Fehr, A.R. and Perlman, S. (2015) Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 1282,1–23
7. Zhou, P. et al. (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273
8. Zhong, N.S. et al. (2003) Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 362, 1353–1358
9. Zaki, A.M. et al. (2012) Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 367, 1814–1820
10. Blanco-Melo, D. et al. (2020) Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 181,1036–1045.e1039
11. Huang, C. et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506
12. Kim, D. et al. (2020) The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell* 181, 914–921
13. Li, W. et al. (2003) Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426, 450–454

14. Hoffmann, M. et al. (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181, 271–280
15. Sawicki, S.G. et al. (2007) A contemporary view of coronavirus transcription. *J. Virol.* 81, 20–29
16. Thiel, V. et al. (2003) Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J. Gen. Virol.* 84, 2305–2315
17. Knoops, K. et al. (2008) SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol.* 6, e226
18. de Wit, E. et al. (2016) SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 14, 523–534
19. Roberts, A. et al. (2007) A mouse-adapted SARS-coronavirus causes disease and mortality in BALB/c mice. *PLoS Pathog.* 3, e5
20. Li, K. et al. (2017) Mouse-adapted MERS coronavirus causes lethal lung disease in human DPP4 knockin mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114, E3119–E3128

21. Jiang, R.D. et al. (2020) Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *Cell* 182, 50–58
22. Channappanavar, R. et al. (2019) IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J. Clin. Invest.* 130, 3625–3639
23. Cervantes-Barragan, L. et al. (2007) Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon. *Blood* 109, 1131–1137
24. Roth-Cross, J.K. et al. (2008) Murine coronavirus mouse hepatitis virus is recognized by MDA5 and induces type I interferon in brain macrophages/microglia. *J. Virol.* 82, 9829–9838
25. Ziegler, C.G.K. et al. (2020) 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* 181, 1016–1035
26. Sun, K. et al. (2020) Atlas of ACE2 gene expression in mammals reveals novel insights in transmission of SARS-CoV-2. *BioRxiv*. Published online March 31, 2020. [https://doi.org/ 10.1101/2020.03.30.015644](https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015644)

27. Shulla, A. et al. (2011) A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J. Virol.* 85, 873–882
28. Zhao, Y. et al. (2020) Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 202, 756–759
29. Imai, Y. et al. (2005) Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 436, 112–116
30. Wang, S. et al. (2008) Endocytosis of the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein together with virus receptor ACE2. *Virus Res.* 136, 8–15
31. Smith, J.C. et al. (2020) Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARSCoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Dev. Cell* 53, 514–529
32. Follis, K.E. et al. (2006) Furin cleavage of the SARS coronavirus spike glycoprotein enhances cell-cell fusion but does not affect virion entry. *Virology* 350, 358–369
33. Lukassen, S. et al. (2020) SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.* 39, e105114

34. Hui, K.P.Y. et al. (2020) Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir. Med.* 8, 687–695
35. COVID-19 Investigation Team (2020) Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat. Med.* 26, 861–868
36. Xu, H. et al. (2020) High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.* 12, 8
37. Wölfel, R. et al. (2020) Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581, 465–469
38. Su, S. et al. (2016) Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 24, 490–502
39. Zhang, H. et al. (2020) The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *Gut* 69, 1010–1018
40. Cholankeril, G. et al. (2020) High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with SARS-CoV-2: early experience from California. *Gastroenterology* 159, 775–777

41. Xiao, F. et al. (2020) Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 158, 1831–1833
42. Leung, W.K. et al. (2003) Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 125, 1011–1017
43. Yu, I.T.S. et al. (2004) Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N. Engl. J. Med.* 350, 1731–1739
44. Otter, J.A. et al. (2016) Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J. Hosp. Infect.* 92, 235–250
45. Li, Y. et al. (2004) Role of air distribution in SARS transmission during the largest nosocomial outbreak in Hong Kong. *Int. J. Indoor Environ. Health* 15, 83–95
46. Wang, D. et al. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069
47. Li, Q. et al. (2020) Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 382, 1199–1207

48. Chan, J.F.W. et al. (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395, 514–523

49. Ferrett, L. et al. (2020) Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* 368, eabb6936

50. Arons, M.M. et al. (2020) Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N. Engl. J. Med.* 382, 2081–2090

51. Zou, L. et al. (2020) SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N. Engl. J. Med.* 382, 1177–1179

52. Pan, Y. et al. (2020) Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect. Dis.* 20, 411–412

53. Mizumoto, K. et al. (2020) Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* 25, 2000180

54. Meng, Heng et al. (2020) CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. *J. Infect.* 81, 33–39

55. Rothe, C. et al. (2020) Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N. Engl. J. Med.* 382, 970–971
56. He, G. et al. (2020) The clinical feature of silent infections of novel coronavirus infection (COVID-19) in Wenzhou. *J. Med. Virol.* 92, 1761–1763
57. Mukhra, R. et al. (2020) Possible modes of transmission of novel coronavirus SARS-CoV-2: a review. *Acta Biomed* 91, e2020036
58. Tomlinson, B. and Cockram, C. (2003) SARS: experience at Prince of Wales Hospital, Hong Kong. *Lancet* 361, 1486–1487
59. Liu, Y. et al. (2020) Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 582, 557–560
60. Doremalen, N.v. et al. (2020) Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 382, 1564–1567
61. Ong, S.W.X. et al. (2020) Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA* 323, 1610–1612
62. Xu, Y. et al. (2020) Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 26, 502–505

63. Ksiazek, T.G. et al. (2003) A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 348, 1953–1966
64. Guery, B. et al. (2013) Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet* 381, 2265–2272
65. Chen, N. et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513
66. Puntmann, V.O. et al. (2020) Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* Published online July 27, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
67. Chao, J.Y. et al. (2020) Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at a tertiary care medical center in New York City. *J. Pediatr.* 223, 14–19
68. Nikolich-Zugich, J. (2018) The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat. Immunol.* 19, 10–19
69. Wu, J.T. et al. (2020) Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat. Med.* 26, 506–510
70. Chow, R.D. and Chen, S. (2020) The aging transcriptome and cellular landscape of the human lung in relation to SARS-CoV-2. *BioRxiv.* Published online April 15, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.030684>