

García Ferrera, Waldo¹
 Villafuerte Tunaal, Isis²
 Mexia Arellano, Ana Laura³

SARS-COV-2: aspectos moleculares y etiopatogénicos

SARS-COV-2: molecular and etiopathogenic aspects

Fecha de aceptación: noviembre 2022

Resumen

En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote de COVID-19, que se inició en la ciudad de Wuhan, China, se había convertido en una pandemia. El SARS-COV-2 induce daño sistémico, el cual puede llevar a un fallo multiorgánico, afectando el funcionamiento de muchos órganos además de los pulmones. El SARS-COV-2 es un virus ARN que pertenece a la familia de los coronavirus, recibe este nombre por la apariencia de las proteínas de su cubierta, su genoma está formado por una única cadena de ácido ribonucleico. En este artículo se pretende hacer un acercamiento a los aspectos moleculares del SARS-COV-2 y abordar los mecanismos etiopatogénicos que se han postulado en el caso de la enfermedad conocida como COVID-19. Se supone que el daño citopatológico directo de las células huésped y la respuesta inmunitaria desregulada causada por el SARS-COV-2 pueden ser los principales mecanismos de daño en esta enfermedad. El conocimiento sobre la biología molecular del SARS-COV-2 y los mecanismos por los cuales este agente causa un daño sistémico son fundamentales para comprender la terapéutica del COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, SARS-COV-2, etiopatogenia, infección por coronavirus.

Abstract

In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared that the COVID-19 outbreak, which began in the city of Wuhan, China, had become a pandemic. SARS-COV-2 induces systemic damage which can lead to multi-organ failure, affecting the functioning of many organs in addition to the lungs. SARS-COV-2 is an RNA virus belonging to the coronavirus family, which receives its name due to the appearance of its coat proteins, its genome is made up of a single chain of ribonucleic acid. This article aims to approach the molecular aspects of SARS-COV-2 and address the etiopathogenic mechanisms that have been postulated in the case of the disease known as COVID-19. Direct cytopathological damage of host cells and dysregulated immune response caused by SARS-COV-2 are hypothesized to be the main mechanisms of this disease. Knowledge about the molecular biology of SARS-COV-2 and the mechanisms by which this agent causes systemic damage are essential to understand COVID-19 therapy.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, etiopathogenesis, coronavirus infection.

Características del genoma y de las proteínas virales

El SARS-COV-2 es un virus ARN que pertenece a la familia de los coronavirus, recibe este nombre por la apariencia de las proteínas de su cubierta. Su genoma está formado por una única cadena de ácido ribonucleico (ARN), de polaridad positiva que contiene aproximadamente 30 mil nucleótidos que codifican para 9 860 aminoácidos.¹

El genoma del SARS-COV-2 consta de tres tercios. Los dos primeros tercios (más cercanos al extremo 5') codifican

para el gen de la replicasa viral. Este gen está constituido por dos marcos de lectura abiertas (ORF 1a y ORF 1b) que, al comienzo de la infección, serán traducidos directamente en dos poliproteínas de gran tamaño llamadas pp1a y pp1ab. El último tercio del genoma (más cercano del extremo 3') codifica los genes de las cuatro proteínas estructurales principales, proteína spike (S), proteína de membrana (M), proteína de envoltura (E), proteína de la nucleocápside (N), que se encuentra insertada dentro de la bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa, así como las proteínas accesorias, como

¹ Gastroenterólogo asociado, Hospital Marina Mazatlán, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango, Campus Mazatlán

² Directora, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango, Campus Mazatlán

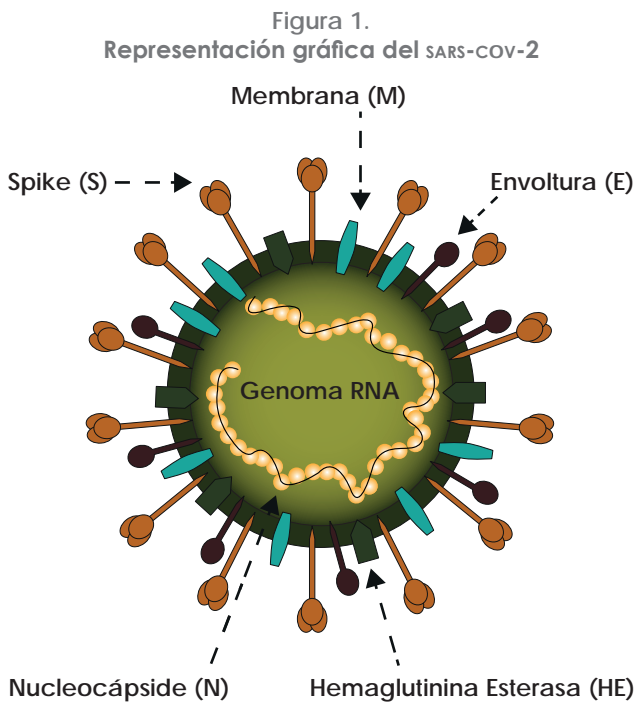
³ Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango, Campus

Mazatlán

Correspondencia: Dr. Waldo García Ferrera
 Hospital Marina Mazatlán. Av. Carlos Canseco 6048, La Marina,
 C.P. 82103, Mazatlán, Sinaloa.

Dirección electrónica: garciaferrera63@gmail.com

proteína hemaglutinina esterasa (HE), proteína 3, proteína 7a, entre otras.² En la superficie se destaca la presencia de la proteína s, denominada así porque forma la espícula, estructura en forma de aguja que tiene un papel relevante en la infección. La proteína s facilita la unión del virus al receptor de la célula huésped, la proteína M ayuda a mantener la curvatura de la membrana y la unión con la nucleocápside, la proteína E permite el ensamblaje y la liberación del virus, y la proteína N es parte de la estructura de la nucleocápside.² La proteína HE se encuentra sólo en algunos betacoronavirus, su función es facilitar la entrada del virus a la célula huésped y ayudar en su propagación.³ Estas proteínas son responsables de varias funciones importantes en el mantenimiento del genoma y la replicación del virus⁴ (figura 1).



Se observa la nucleocápside compuesta por el material genómico asociado a la proteína N, cubierto por la envoltura externa de proteínas estructurales principales M, E y S, así como proteínas accesorias (HE). Adaptado de Yuefei et al.

Consideraciones etiopatogénicas

El cuadro clínico típico de los pacientes con COVID-19 se manifiesta con fiebre y síntomas respiratorios, pero una proporción de pacientes desarrolla síntomas que afectan muchos órganos y sistemas, esto incluye manifestaciones cardiovasculares, gastrointestinales, hepatobiliares, nefrológicas, neurológicas, endocrino metabólicas, hematológicas, dermatológicas y oftalmológicas en estadios iniciales de la enfermedad, lo cual trae consigo un gran reto para los médicos de las distintas especialidades respecto del diagnóstico oportuno de COVID-19.⁶⁻⁸ Se sabe que la principal función fisiológica de la enzima convertidora de angiotensina 2

(ECA2) es intervenir en la regulación de la vasoconstricción y la presión arterial.⁹ Se ha demostrado que los receptores para la ECA2 actúan de manera importante en la entrada del SARS-COV-2 a la célula huésped.¹⁰

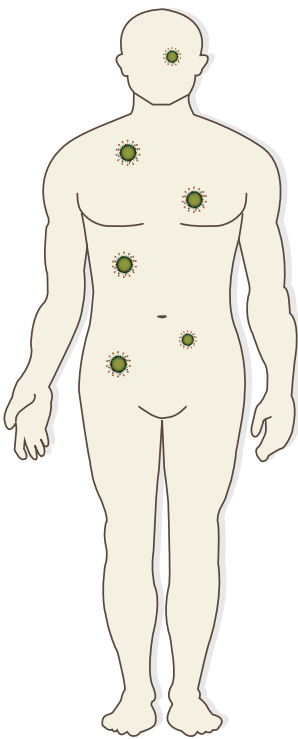
Distribución de la ECA2 y la TMPRSS2 en órganos extrapulmonares

La proteína espiga s (*spike*) es capaz de reconocer al receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), y a través de dicho receptor ingresar a las células que lo posean, sin embargo, este proceso es complejo, pues requiere a su vez de una proteasa celular que favorezca el clivaje de la proteína espiga y la fusión de las membranas celular y viral. Esta proteasa se denomina proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2).¹¹ Se ha demostrado que la ECA2 y la TMPRSS2 se expresan no sólo en los pulmones, sino también en otros órganos como el corazón, el riñón, el hígado, el esófago, los intestinos, el cerebro, la vesícula biliar y los testículos, esto explicaría porqué el SARS-COV-2 puede producir manifestaciones extrapulmonares^{12,13} (figura 2).

¿Por qué el SARS-cov-2 se propaga más que otros coronavirus?

La proteína espiga s forma las protuberancias que le confieren al SARS-COV-2 la característica forma de corona, estas espigas son "la llave que abre la cerradura de la puerta" de las células diana para que el virus entre a dichas células e inserte el material genético en su interior. Hasta hace poco tiempo el papel de "cerradura" se le confería únicamente a la ECA2.^{2,5,10,11} En un estudio reciente realizado por un equipo internacional se describe una proteína denominada neuropilin-1 (NRP1), la cual es reconocida por el SARS-COV-2 en las superficies de las células humanas.¹⁴ Se considera que la NRP1 es "otra cerradura" que usa el SARS-COV-2 para entrar a la célula.¹⁴ Antes de este reporte las investigaciones sobre la entrada del SARS-COV-2 a la célula diana se habían centrado casi por completo en la ECA2, que a nivel de proteínas tiene una baja expresión en las células epiteliales respiratorias y olfativas.¹⁵ Dicho informe podría explicar cómo la NRP1 representa un factor determinante para potencializar la interacción del SARS-COV-2 con la ECA2, sobre todo a nivel de células en las cuales existe una baja expresividad de ECA2.¹⁴⁻¹⁶ Estas investigaciones han aumentado nuestra comprensión sobre el comportamiento biológico, clínico y epidemiológico de este nuevo agente y de la enfermedad que produce. A la luz de estos nuevos hallazgos se podría explicar porqué el SARS-COV-2 se propaga con mucha más eficacia que el SARS-COV, el cual provocó un brote mucho más pequeño durante 2003. Según estas investigaciones, la presencia de un sitio de división de tipo furina polibásico, RRAR´S, en la unión S1-S2 de la proteína espiga s del SARS-COV-2 es el responsable de que este agente se propague con mayor eficacia que el SARS-COV, el cual carece de este sitio.¹⁷ Esto abre un camino para el diseño de nuevos fármacos dirigidos a bloquear la NRP1, disminuyendo así la entrada del virus a la célula y, por tanto, la transmisión de esta enfermedad.

Figura 2.
Manifestaciones extrapulmonares descritas durante la infección por SARS-COV-2

<p>Neurológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefalea Mareos Guillain-Barre Ageusia Mialgia Anosmia ACV 		<p>Oftalmológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Queratoconjuntivitis Visión borrosa Prurito ocular Ojo seco
<p>Renales</p> <ul style="list-style-type: none"> IRA Proteinuria Hematuria 		<p>Hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombosis venosa profunda Tromboembolismo pulmonar Trombosis de catéter
<p>Gastrointestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrea Náuseas/vómitos Dolor abdominal Anorexia 		<p>Cardíacas</p> <ul style="list-style-type: none"> Miocardopatía por estrés Arritmias cardíacas Miocarditis/daño miocárdico Shock cardiogénico Isquemia miocárdica Cor Pulmonale
<p>Dermatológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Petequias Livedo reticularis Rash eritematoso Urticaria Vesículas Lesiones acrocutánneas 		<p>Endocrinológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Hiperglucemia Cetoacidosis diabética
		<p>Hepáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Enzimas hepáticas y bilirrubinas aumentadas

Mecanismos fisiopatológicos de daño multiorgánico

De acuerdo con las evidencias recabadas hasta ahora, existen varios mecanismos fisiopatológicos que explicarían el daño multiorgánico asociado a la infección por SARS-COV-2, éstos incluyen el daño directo provocado por el virus, el daño de las células endoteliales y el fenómeno de tromboinflamación, la desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y la desregulación de la respuesta inmune. La entrada del virus, el fenómeno inmunológico dado por la liberación exagerada de citoquinas y los trastornos a nivel de la microcirculación pueden ocurrir como consecuencia de la propia infección.¹⁸

Daño citopático directo

El SARS-COV-2 tiene una afinidad especial por el tracto respiratorio, esto se debe a la alta expresión de la ECA2 en las células epiteliales de las vías respiratorias, incluidas las células epiteliales tipo II del parénquima pulmonar.^{12,18,19} El ARN del SARS-COV-2 se ha aislado en muestras de heces fecales, sangre y orina.^{20,21} Mediante estudios histopatológicos se ha demostrado la presencia del SARS-COV-2 en el tejido renal, miocárdico, neurológico, gastrointestinal y faríngeo.²²⁻²⁴ Además, se ha confirmado la expresión de la ECA2 y la TMPRSS2 en los conlangiocitos, células del epitelio esofágico, colonocitos, células del epitelio gastrointestinal, células β del páncreas y túbulos proximales renales.^{25,26} Toda esta evidencia sugiere que las distintas manifestaciones extrapulmonares podrían ser consecuencia, en parte, por la acción directa del virus.²⁷

Daño de las células endoteliales y tromboinflamación

Aunque en el COVID-19 el mecanismo de la tromboinflamación no se ha establecido con precisión, se conoce que las infecciones virales inducen una respuesta inflamatoria sistémica acompañada de una "tormenta de citoquinas", que provoca una alteración del balance entre los mecanismos pro y anticoagulantes y ello favorece la disfunción endotelial, elevación del factor Von Willebrand y del factor tisular, promoviendo la activación de los mecanismos de coagulación. Las alteraciones de la coagulación y las complicaciones trombóticas son frecuentes en estos pacientes. Se ha reportado una alta incidencia de coagulación intravascular diseminada (CID) en fallecidos por COVID-19, en comparación con pacientes que no fallecieron.²⁸ Los enfermos infectados por este virus además de desarrollar CID pueden presentar trombosis venosas y/o embolismo pulmonar, así como arteriales, se han descrito episodios de isquemia en los dedos de las extremidades inferiores que pueden ocasionar gangrena. Resultados obtenidos a partir de pacientes en el área de Wuhan, en China, han demostrado que el dímero D, un marcador de generación de trombina y de fibrinólisis, constituye una variable de pronóstico relevante de mortalidad. Dichos estudios indican que los niveles de dímero D superiores a 1 000 ng/mL se asocian con un riesgo 18 veces mayor de mortalidad, este marcador se incluye en el screening de todo paciente sintomático de COVID-19 positivo, por lo que en los pacientes graves y/o con daño multiorgánico es frecuente el uso de fármacos antitrombóticos.²⁹⁻³²

Desregulación del RAAS

El RAAS está formado por una cascada de péptidos reguladores que participan en diferentes procesos fisiológicos del cuerpo, incluidos el balance de líquidos y electrolitos, regulación de las cifras de presión arterial, permeabilidad vascular y el crecimiento tisular.³³ La ECA2 es un potente contrarregulador de la vía RAAS, esta enzima escinde la angiotensina I en angiotensina 1-9, la cual es inactiva, lo mismo ocurre con la angiotensina II que es escindida y convertida en angiotensina 1-7, que tiene acción vasodilatadora, antiproliferativa y antifibrótica.^{34,35} Aunque la fisiopatología del SARS-COV-2 puede no depender exclusivamente de la acción de la ECA2, estas evidencias pueden explicar en parte el gran espectro clínico del COVID-19.²⁸

Desregulación de la respuesta inmune

La respuesta inmune desregulada y el síndrome de liberación de citoquinas, debido a la hiperactivación de la inmunidad innata en el contexto de la linfodepleción de células T, caracterizan las presentaciones de COVID-19 grave. Se han observado cascadas de citocinas o cascadas inflamatorias en muchos casos graves de COVID-19.^{36,37} En algunas personas la infección por SARS-COV-2 desencadena una intensa respuesta inmunitaria e inflamatoria y una rápida liberación de una gran cantidad de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α , interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e

interferón- γ (IFN- γ). En este contexto, los pacientes con infección viral son particularmente susceptibles al síndrome de dificultad respiratoria aguda y al fallo multiorgánico. La cascada de citocinas y los niveles bajos de linfocitos también se observan en otras enfermedades graves por coronavirus (como el SARS y el MERS) y se relacionan positivamente con la evolución y la gravedad de la enfermedad. La elevación de los marcadores inflamatorios séricos, como la proteína C reactiva, la ferritina, la velocidad de sedimentación globular, el dímero D, el fibrinógeno y el lactato deshidrogenasa es predictivo de evolución a formas graves de COVID-19.³⁸ Los niveles más altos de citocina IL-6 en suero son el objetivo de varios ensayos con fármacos dirigidos a bloquear o regular esta vía de la respuesta exagerada del sistema inmune en pacientes con COVID-19.³⁸

Conclusiones

En este trabajo se abordaron los aspectos relevantes de la biología molecular de SARS-COV-2, así como los mecanismos etiopatogénicos postulados que explicarían el daño multisistémico y el enorme abanico de manifestaciones clínicas que se producen en el COVID-19, esta información es la base para la comprensión de la clínica y la terapéutica presente y futura en relación con esta enfermedad.

Referencias

- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W. *et al.*, "A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019", *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Chen, Y., Liu, Q. y Guo, D., "Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis", *J Med Virol*, 2020, 92 (4): 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681. [Corrección publicada en *J Med Virol*, 2 de agosto de 2020.]
- Ali, R., Shamsah, A., Shafiul, H., Ranjit, S., Ruchi, T., Yashpal, M., Kuldeep, D., Iqbal, Y., Bonilla-Aldana, K. y Rodríguez-Morales, A., "SARS-COV-2, SARS-COV, and MERS-COV: a comparative overview", *Infez Med*, 2020, 2: 174-184.
- Van Boheemen, S. *et al.*, "Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans", *mBio*, 2023, (6): e00473-12. doi:10.1128/mBio.00473-12.
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W. *et al.*, "Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19", *Viruses*, 2020, 12 (4): 372. doi: 10.3390/v12040372.
- Liu, K., Fang, Y.Y., Deng, Y., Liu, W., Wang, M.F., Ma, J.P., Xiao W. *et al.*, "Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province", *Chin Med J*, 2020, 133: 1025-1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
- Luo, X. Zhang, H. Xu, don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19), *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 18 (2020) 1636–1637. doi: 10.1016/j.sch.2020.03.043
- Dong, M., Zhang, J., Ma, X., Tan, J., Chen, L., Liu, S., Xin, Y. y Zhuang, L., "ACE2, TMPRSS2 distribution and ex-26 trapulmonary organ injury in patients with COVID-19", *Bio-med Pharmacother*, 2020, 131: 110678. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110678.
- Hamming, I., Cooper, M.E., Haagmans, B.L., Hooper, N.M., Korstanje, R., Osterhaus, A.D., Timens, W. *et al.*, "The emerging role of ACE2 in physiology and disease", *J Pathol*, 2007, 212: 1-11. doi:10.1002/path.2162.
- Lan, J., Ge, J., Yu, S., Shan, H., Zhou, S., Fan, Q., Zhang *et al.*, "Structure of the SARS-COV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor", *Nature*, 2020, 581: 215–220. doi:10.1038/s41586-020-2180-5.
- Hoffman *et al.*, "SARS-COV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor", *Cell*, 2020, 181 (2): 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Sungnak, W., Huang, N., B'ecavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-López, C. *et al.*, "SARS-COV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes", *Nat Med*, 2020, 26. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6. PMID: PMC8637938.
- Zhou, L., Niu, Z., Jiang, X., Zhang, Z., Zheng, Y., Wang, Z., Zhu, Y. *et al.*, "Systemic analysis of tissue cells potentially vulnerable to SARS-COV-2 infection by the protein-proofed single-cell RNA profiling of ACE2, TMPRSS2 and furin proteases", *BioRxiv*, 2020. 2004.2006.028522. PMID: 327591870
- Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L.D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., Van der Meer, F., Kallio, K., Kaya, T., Anastasina, M., Smura, T., Levanov, L., Szivovicza, L., Tobi, A., Kallio-Kokko, H., Österlund, P., Joensuu, M., Meunier, F.A., Butcher, S.J., Winkler, M.S., Mollenhauer, B., Helenius, A., Gokce, O., Teesalu, T., Hepojoki, J., Vapalahti, O., Stadelmann, C., Balistreri, G. y Simons, M., "Neuropilin-1 facilitates SARS-COV-2 cell entry and infectivity", *Science*, 2020: eabd2985.27. doi:10.1126/science. abd2985.

15. Hikmet, F., Méar, L., Edvinsson, Å., Micke, P., Uhlén, M. y Lindskog, C., "The protein expression profile of ACE2 in human tissues", *Mol Syst Biol*, 2020, 16:e9610. DOI: 10.15252/msb.20209610.PMCID: PMC7383091.
16. Ghez, D., Lepelletier, Y., Lambert, S., Fourneau, J.-M., Blot, V., Janvier, S., Arnulf, B., Van Endert, P.M., Heveker, N., Pique, C. y Hermine, O., "Neuropilin-1 is involved in human T-cell lymphotropic virus type 1 entry", *J Virol*, 2006, 80: 6844-6854. DOI: 10.1128/JVI.02719-05.
17. Coutard, B., Valle, C., De Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N.G. y Decroly, E., "The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-ncov contains a furin-like cleavage site absent in cov of the same clade", *Antiviral Res*, 2020, 176: 104742. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104742. PMCID: PMC7114094.
18. Li, H. *et al.*, "SARS-cov-2 and viral sepsis: observations and hypotheses", *Lancet*, 2020, 395: 1517-1520. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
19. Cao, W. y Li, T., "COVID-19: towards understanding of pathogenesis", *Cell Res*, 2020, 30: 367-369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327.
20. Puelles, V.G. *et al.*, "Multiorgan and renal tropism of SARS-cov-2", *N Engl J Med*, 2020, 383 (6): 590-592. DOI:10.1056/NEJMc2011400.
21. Wang, W. *et al.*, "Detection of SARS-cov-2 in different types of clinical specimens", *J Am Med Assoc*, 2020, 323: 1843-1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.
22. Su, H. *et al.*, "Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China", *Kidney Int*, 2020, 98 (1): 219-227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.PMCID: PMC7194105.
23. Tavazzi, G. *et al.*, "Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock", *Eur J Heart Fail*, 2020, 22: 911-915. DOI: 10.1002/ehf.1828.
24. Xiao, F. *et al.*, "Evidence for gastrointestinal infection of SARS-cov-2", *Gastroenterology*, 2020, 158: 1831-1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
25. Qi, F., Qian, S., Zhang, S. y Zhang, Z., "Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses", *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526: 135-140. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
26. Ziegler, C.G.K. *et al.*, "SARS-cov-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues", *Cell*, 2020, 181: 1016-1035.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
27. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. *et al.*, "Extrapulmonary manifestations of COVID-19", *Nat Med*, 2020, 26: 1017-1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.
28. Tang, N., Li, D., Wang, X., Sun, Z., "Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia", *J Thromb Haemost*, 2020, 18: 844-847. DOI:10.1111/jth.14768.
29. Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X. *et al.*, "High risk of thrombosis in severe SARS-cov-infection: a multicenter prospective cohort study", *Intensive Care Med*, 2020, 46 (6): 1089-1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
30. Bikdeli, B., Madhavan, M.V., Jiménez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E. *et al.*, "COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up", *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (23): 2950-2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
31. Páramo, J.A., "Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos", *Reumatol Clin*, 2020, 18 (1): 1-4. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.06.004.
32. Vaduganathan, M. *et al.*, "Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19", *N Engl J Med*, 2020, 382: 1653-1659. DOI: 10.1056/NEJMSR2005760.
33. Ye, M. *et al.*, "Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes", *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 3067-3075. DOI:10.1681/ASN.2006050423.
34. Strawn, W.B., Ferrario, C.M. y Tallant, E.A., "Angiotensin-(1-7) reduces smooth muscle growth after vascular injury", *Hypertension*, 1999, 33, 207-211. DOI: 10.1161/01.hyp.33.1.207.
35. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China", *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
36. Wan, S., Yi, Q., Fan, S., Li, J., Zhang, X., Guo, L. *et al.*, "Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP)", 2020. DOI: 2020.02.10.20021832.
37. Tisoncik, J.R., Korth, M.J., Simmons, C.P., Farrar, J., Martin, T.R. y Katze, M.G., "Into the eye of the cytokine storm", *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76 (1): 16-32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11.
38. Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., Sánchez, E., Tattersall, R.S. y Manson, J.J., "HLH across speciality collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression", *Lancet*, 2020, 395 (10229): 1033-1034. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.