

SARS-CoV-2: mucho más que un virus respiratorio

SARS-COV-2: more than a respiratory virus

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1943-5613>

Jorge Arturo Vega-Fernández ² <https://orcid.org/0000-0003-0073-033X>

Danny Omar Suclupe-Campos ² <https://orcid.org/0000-0003-4930-3689>

¹ Hospital Regional Lambayeque. Laboratorio de Inmunología-Virología. Dirección de Investigación. Lambayeque, Perú.

² Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Facultad de Ciencias Biológicas. Departamento de Microbiología. Lambayeque, Perú.

*Autor por correspondencia (email): inmunomicrobiologiaexperimental@gmail.com

RESUMEN

Fundamento: el virus *SARS-CoV-2* es responsable de la segunda pandemia del siglo XXI. Desde su aparición en China a finales de 2019, se asocia a neumonía y considera como un virus respiratorio más. Sin embargo, durante su diseminación global demuestra su capacidad para producir daño a otros órganos con manifestaciones clínicas nunca antes descritas para otros virus respiratorios.

Objetivo: describir la evidencia científica que respalde el daño extrapulmonar directo producido por el virus *SARS-CoV-2* en etapas tardías de la infección, que apoyan su naturaleza bifásica y distinta frente a otros virus respiratorios.

Métodos: se realizó una búsqueda de artículos referente al tema en las bases de datos MEDLINE accedido desde PubMed, SciELO y LILACS. También se tuvieron en cuenta artículos publicados en los repositorios de preimpresión como medRxiv, BioRxiv. Mediante el gestor de búsqueda y administrador de referencias Mendeley, se eliminaron los duplicados y aquellos que no se ajustaban al objetivo del estudio, se seleccionaron 63 artículos para la revisión.

Resultados: la evidencia sugiere que el *SARS-CoV-2* tiene tropismo no solo limitado a las vías respiratorias. La progresión clínica de la COVID-19 presenta un curso bifásico, con manifestaciones de tipo gripal en la primera fase y episodios postagudos y persistentes en la fase tardía, ocasionados por el daño directo al sistema nervioso central, cardiovascular, endocrino y renal.

Conclusiones: la infección por *SARS-CoV-2* no debe considerarse solo como una infección aguda y circunscrita a las vías respiratorias.

DeCS: VIRUS DEL SRAS/patogenicidad; INFECCIONES POR CORONAVIRUS/transmisión; INFECCIONES DEL SISTEMA RESPIRATORIO/prevenición & control; TROPISMO VIRAL/fisiología; REPLICACIÓN VIRAL.

ABSTRACT

Background: the SARS-CoV-2 virus is responsible for the second pandemic of the 21st century. Since its appearance in China at the end of 2019, it has been associated with pneumonia and considered to be just another respiratory virus. However, during its global spread, it shows its ability to damage other organs with clinical manifestations never before described for other respiratory viruses.

Objective: to describe the scientific evidence that supports the direct extra-pulmonary damage produced by the SARS-CoV-2 virus in late stages of infection, which supports its biphasic nature and different from other respiratory viruses.

Methods: a search of the articles was carried out in the MEDLINE databases accessed from PubMed, SciELO and LILACS. Articles published in prepress repositories such as medRxiv, BioRxiv were also taken into account. Using the Mendeley reference manager and search manager, duplicates and those that did not meet the objective of the study were eliminated, selecting 63 articles for the present review.

Results: the evidence suggests that SARS-CoV-2 has a tropism not only limited to the respiratory tract. The clinical progression of COVID-19 presents a biphasic course, with flu-like manifestations in the first phase and post-acute and persistent episodes in the late phase, caused by direct damage to the central nervous, cardiovascular, endocrine and renal systems.

Conclusions: SARS-CoV-2 infection should not be considered only as an acute infection limited to the respiratory tract.

DeCS: SARS VIRUS/pathogenicity; CORONAVIRUS INFECTIONS/transmission; RESPIRATORY TRACT INFECTIONS/prevention&control; VIRAL TROPISM/physiology; VIRUS REPLICATION.

Recibido: 05/11/2020

Aprobado: 09/01/2021

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

El coronavirus dos del síndrome respiratorio agudo severo (*SARS-CoV-2*), surge en Wuhan, China en diciembre de 2019 y la enfermedad que produce se denomina COVID-19. Esta se disemina de forma rápida por todo el mundo y la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declara como una pandemia el 11 de marzo de 2020. ⁽¹⁾ Al inicio, *el SARS-CoV-2* se cataloga como un virus respiratorio debido a que los primeros pacientes presentan un síndrome gripal, que en la mayoría de los casos evolucionan a una neumonía grave.

De este modo los esfuerzos iniciales se enfocan en manejarlo como tal, pero a medida que la pandemia progresa y se incrementan los casos, el virus revela un mayor espectro de manifestaciones clínicas. Como consecuencia de ello aumentan las notificaciones de pacientes infectados con SARS-CoV-2, sobre todo, con afecciones respiratorias, cardíacas, neurológicas, endocrinas y renales. ⁽²⁾

Los virus respiratorios causan infecciones que, según sus manifestaciones clínicas se clasifican en agudas y localizadas. Es decir provocan la alteración o necrosis del epitelio en un lapso aproximado de una a dos semanas durante el cual permanecen localizados en el tracto respiratorio. ⁽³⁾ Así pues, estas manifestaciones se observan durante infecciones producidas por adenovirus, rinovirus, virus sincitial respiratorio, coronavirus estacionales, virus parainfluenza y el virus influenza, ⁽⁴⁾ aunque en este último, existen informes esporádicos de su afinidad por otros órganos. ⁽⁵⁾ El tropismo tisular que presenta el SARS-CoV-2 es mayor y tiene características que distan mucho de ser solo un virus respiratorio, por lo que se asemejan más a los virus que producen infecciones generalizadas, en las que el sistema respiratorio representa la vía de ingreso, en la cual puede o no producir lesiones aparentes, como es el caso del virus del sarampión, la varicela, el virus Epstein-Barr y algunos enterovirus. ⁽⁶⁾

Las diferentes manifestaciones extrapulmonares evidenciadas en el curso de la COVID-19, así como las complicaciones posteriores a la infección, sugieren que el virus no solo está circunscrito o localizado en el epitelio pulmonar, tal y como sucede con los virus respiratorios, sino que tiene un tropismo mayor por otros órganos (Figura 1).

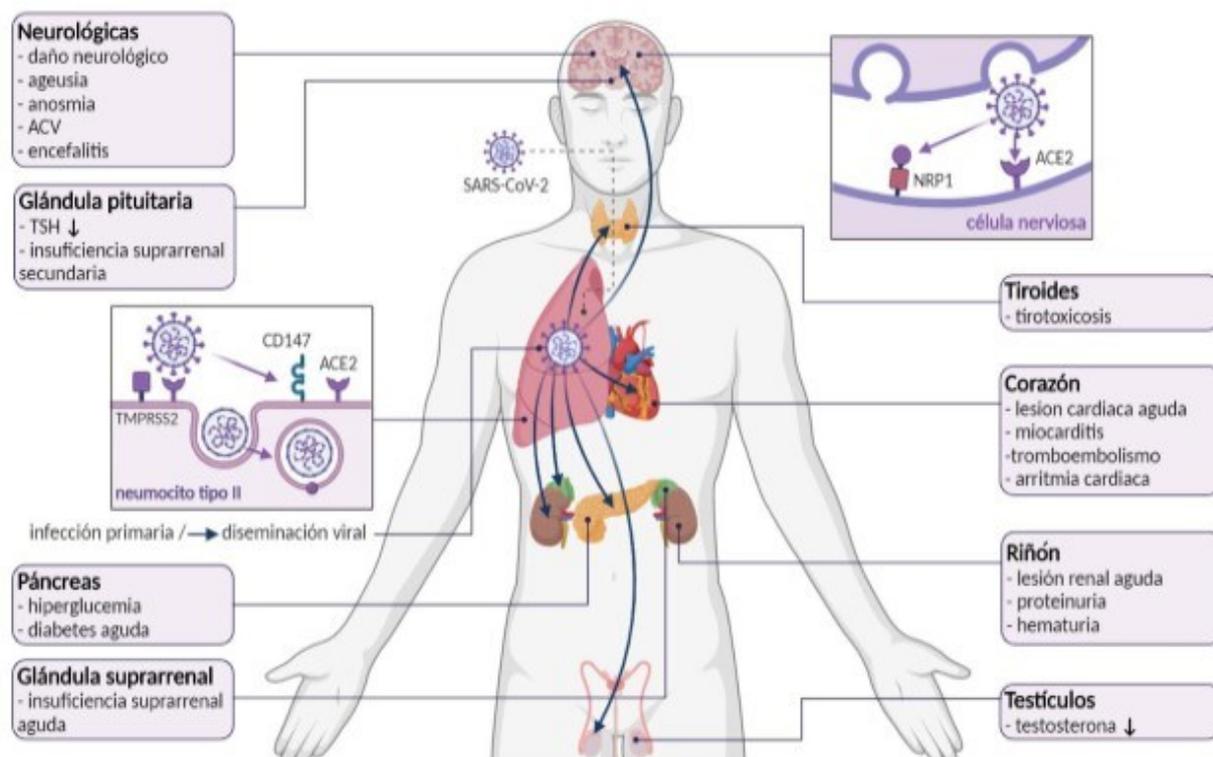


Figura 1. Curso bifásico y manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19. El virus SARS-CoV-2 utiliza el tracto respiratorio como sitio inicial de replicación (fase inicial) y luego se propaga a otros órganos de los sistemas neurológico, cardiovascular, endocrino y renal principalmente, al provocar daño directo e indirecto (fase tardía).

Todavía no es posible determinar si las secuelas que sufren los pacientes que superan las infecciones por el *SARS-CoV-2* son temporales o permanentes, pero una mejor comprensión del espectro de las manifestaciones, así como de la fisiopatología que las acompaña permiten abordar el tratamiento clínico de los pacientes infectados por este virus.

MÉTODOS

La búsqueda y el análisis de la información se realizaron en un periodo de 65 días, desde el 23 de agosto hasta el 27 de octubre de 2020. Se emplearon los siguientes términos: *Coronavirus AND COVID-19 AND SARS-CoV-2 AND virus replication AND tissue tropism AND neurologic manifestations OR cardiovascular diseases OR endocrine system diseases OR kidney diseases*. No se aplicaron restricciones de idioma.

A partir de la información obtenida se realizó una revisión bibliográfica de un total de 197 artículos publicados en las bases de datos MEDLINE accedido desde PubMed, SciELO, LILACS. Así mismo, se tomaron en cuenta artículos publicados en repositorios de pre impresión como medRxiv, BioRxiv, e informes de la Organización Mundial de la Salud. Mediante el gestor de búsqueda y administrador de referencias Mendeley Desktop 1.19.4., se eliminaron los duplicados y aquellos que no se ajustaban al objetivo del estudio, para la revisión se seleccionaron 63 artículos.

DESARROLLO

SARS-CoV-2: un virus respiratorio diferente:

Los virus respiratorios que afectan con mayor frecuencia a los seres humanos pertenecen a las familias *Picornaviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae* y *Coronaviridae*.⁽⁴⁾ En cuanto a la enfermedad que producen, se caracteriza por ser aguda y localizada.⁽⁷⁾ No es habitual que las infecciones respiratorias virales afecten zonas distintas al tracto respiratorio y sobre todo que se detecten durante periodos prolongados, salvo en algunos casos producidos por el virus de la influenza.^(8,9) Por otra parte, los virus del sarampión, la rubéola, el virus Epstein-Barr y ciertos enterovirus como los *coxsackievirus* utilizan el tracto respiratorio como sitio inicial de replicación y lo infectan de forma inaparente, para luego diseminarse a otros órganos en busca de sus respectivas dianas, un mecanismo que en cierta medida se observa en los casos asintomáticos respiratorios que debutan con accidente cerebrovascular o miocarditis en *SARS-CoV-2*, tal como se describe más adelante.

SARS-CoV-2 puede invadir el parénquima pulmonar y no producir síntomas en alrededor del 80 % de los pacientes,⁽¹⁰⁾ incluso muchos de ellos pueden presentar anomalías por imágenes de tomografía computarizada de tórax.⁽¹¹⁾ Lo más inquietante al respecto es que, alrededor del 50 % de los individuos asintomáticos infectados por *SARS-CoV-2* también presentan estas anomalías radiográficas, incluidas las mencionadas opacidades en vidrio deslustrado.⁽¹²⁾ Un hecho sin precedentes en las infecciones producidas por los virus respiratorios.⁽¹³⁾

En los casos moderados y severos de la COVID-19, el daño no parece estar relacionado con la *neumonitis* viral, sino que se produce en gran medida por el sistema inmune en su intento por contener la infección y que reacciona de forma desproporcionada, al generar en algunos casos la llamada tormenta de citocinas. ⁽¹⁴⁾ Esto, sumado a la extensa formación de coágulos que pueden obstruir los alvéolos, son los principales responsables de las complicaciones respiratorias. ⁽¹⁵⁾ Aunque el pulmón es el principal órgano dañado por el virus, la COVID-19, ahora se considera una enfermedad sistémica que afecta a una amplia gama de otros órganos vitales. Es poco claro si la lesión de los órganos y tejidos en pacientes con la COVID-19 es consecuencia directa o indirecta de la infección por el virus. Sin embargo, *SARS-CoV-2* posee afinidad por varios receptores entre los que se consideran el ACE2, CD147, CD26; ^(16,17) y la neuropilina-1 (NRP1) como se pudo observar en la figura anterior. ⁽¹⁸⁾ Todos ellos respaldan la posibilidad de un daño directo a otros órganos humanos vitales. ⁽¹⁵⁾

La infección por *SARS-CoV-2* presenta un probable curso bifásico con persistencia y capacidad de reinfección:

Las características clínicas de la COVID-19 son heterogéneas y dependientes del hospedero. Al principio sugieren que la infección es inocua en los niños, ya que éstos no presentan la enfermedad respiratoria de forma aparente, sin embargo, luego determinan que algunos síndromes estaban presentes, lo que revela que el tracto respiratorio no es el objetivo final de *SARS-CoV-2* en este grupo etario. ⁽¹⁹⁾ De este modo se propone que en la primera fase de la infección el virus aprovecha los receptores presentes en las vías respiratorias para ingresar al hospedero y llevar a cabo una primera replicación en este lugar, en dependencia si la vía respiratoria infectada (superior o inferior) se producen las primeras manifestaciones de la enfermedad, cuya exacerbación o complicación se dará en un número reducido de infectados que presentan condiciones de riesgo y comorbilidad. ⁽²⁰⁾

Luego de la replicación inicial, el virus migra a otros órganos dentro del hospedero, donde en una fase tardía realiza una segunda replicación y se establece o no, en dependencia de la presencia de factores aún no estudiados según se muestra en la figura anterior. La evidencia de que el virus tiene tropismo tisular por muchos órganos distintos al tracto respiratorio se expone más adelante.

El 87 % de los pacientes que requieren atención hospitalaria por la COVID-19, sufren al menos un síntoma relacionado con la enfermedad casi dos meses después y más de la mitad experimentan fatiga. ⁽²¹⁾ Incluso algunos investigadores definen la existencia de la COVID-19 postaguda a la enfermedad, aquella que se extiende más allá de las tres semanas desde el inicio de los primeros síntomas y la COVID-19 crónica para la enfermedad que se prolonga más allá de las 12 semanas. ⁽²²⁾ Estos datos revelan que el virus puede persistir en el organismo luego de alcanzar su sitio final de replicación. Según el investigador Tim Spector, del *King's College* de Londres, citado por Gajagher J, ⁽²³⁾ una posibilidad es que el virus (tras la primoinfección) se haya eliminado de la mayor parte del cuerpo, pero se mantenga en pequeños focos. Si hay diarrea prolongada, el virus se encuentra en el intestino, si hay pérdida del olfato, está en los nervios. Es decir los síntomas persistentes de la enfermedad dependen del sitio de replicación secundaria.

La persistencia es un atributo poco descrito para los virus respiratorios de importancia clínica, y solo

se notifica en las infecciones respiratorias producidas por rinovirus. ⁽²⁴⁾ Un hecho que tiene repercusiones de interpretación en la detección viral mediante pruebas moleculares, ya que la detección de ARN de los rinovirus es frecuente en individuos sanos y son necesarios estudios de transcriptómica para detectar infecciones agudas y activas. ⁽²⁵⁾

En este contexto la persistencia de *SARS-CoV-2* en el organismo requiere un cambio de paradigma y enfoque en el manejo de la COVID-19, tanto en el diagnóstico de laboratorio como clínico debido a la necesidad de atender y hacer el seguimiento a las manifestaciones extrapulmonares.

La determinación de que el virus *SARS-CoV-2* produce reinfecciones es reciente. ⁽²⁶⁾ Esto indica que, la exposición previa al virus puede no garantizar la inmunidad total en todos los pacientes, lo que plantea un desafío para el desarrollo y la aplicación de vacunas. No obstante, los casos de reinfección se señalan también para otros virus respiratorios, con características heterogéneas en dependencia del agente viral y el lapso en que se susciten. Son esporádicas para el virus de la influenza, ⁽²⁴⁾ y muy frecuentes en los rinovirus donde se detecta asociación significativa con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($p=0,04$) y el asma ($p=0,02$). ⁽²⁷⁾ De este modo, el virus *SARS-CoV-2* posee características poco usuales algunas de las cuales son exclusivas de este nuevo virus.

SARS-CoV-2 y su tropismo tisular a nivel extrapulmonar:

Una de las primeras alteraciones extrapulmonares descritas en la COVID-19 corresponde a los trastornos quimiosensoriales del gusto (hipogeusia/ageusia) y el olfato (hiposmia/anosmia), donde las manifestaciones prevalentes asociadas al sistema nervioso periférico y que aparecen de modo súbito, incluso en los pacientes asintomáticos y en ausencia de obstrucción o secreción nasal. ⁽²⁸⁾ Existen reportes de disfunciones olfativas y gustativas hasta en un 85,6 y 88 % de los pacientes infectados, respectivamente. ⁽²⁹⁾ Se propone que las alteraciones del olfato pueden servir como marcadores tempranos de infección. ⁽²⁹⁾ Inclusive la persistencia de la anosmia por más de 20 días parece estar asociada a un curso severo de la enfermedad. ⁽³⁰⁾

Respecto al sistema nervioso central diversos informes proporcionan evidencia directa de la neuroinvasión del *SARS-CoV-2*, desde la aparición del primero de ellos en Japón, ⁽³¹⁾ así como reportes de meningitis/encefalitis después de la COVID-19 donde confirman la presencia del *SARS-CoV-2* en los tejidos cerebrales y en las células endoteliales capilares, según las autopsias. ⁽³²⁾

El bulbo olfatorio es la única parte del sistema nervioso central (SNC) que no está protegida por la duramadre y representa una probable ruta de ingreso para el *SARS-CoV-2*, al usar el epitelio olfatorio como vía de entrada, ya que expresa los receptores ACE2, TMPRSS2 y NPR1, necesarios para el ingreso viral y el transporte axonal retrógrado, según se aprecia en la descripción *a* de la (Figura 2). ⁽³³⁾

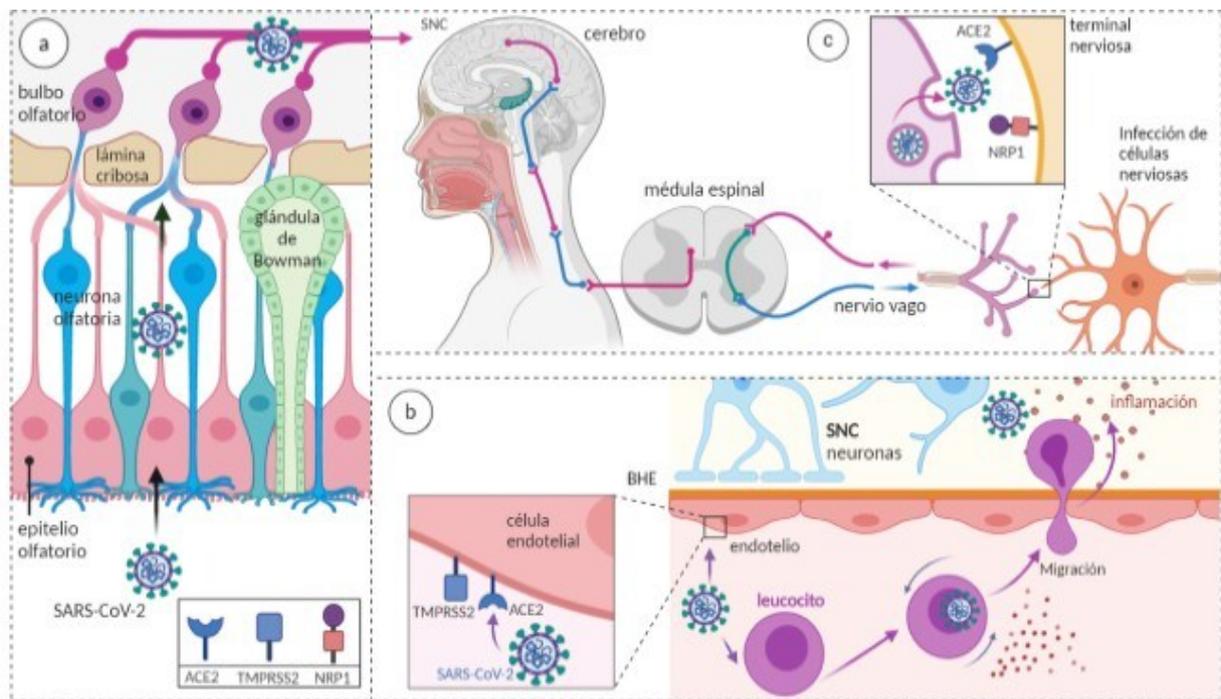


Figura 2. Mecanismos de invasión al SNC. a) *SARS-CoV-2* puede ingresar empleando el epitelio olfatorio; b) a través de la ruta hematogena c) o utilizando el nervio vago con mecanismos de transporte axonal retrogrado y la diseminación transináptica. Figura modificada a partir de: *Neurological Aspects of SARS-CoV-2 Infection: Mechanisms and Manifestations*. *Front Neurol.* 2020;11:1039.

Los cambios de señal observados en el tallo cerebral y el tálamo pueden representar una infiltración central a través del sistema trigémino. ⁽³²⁾ La neuroinvasión también se puede producir a través del transporte axonal retrógrado y la diseminación transináptica del *SARS-CoV-2* desde los mecanorreceptores y quimiorreceptores situados en el pulmón hacia el centro cardiorespiratorio medular, lo que puede explicar la participación del tronco encefálico. ⁽³⁴⁾

Un mecanismo de neuroinvasión poco probable del *SARS-CoV-2*, es a través de la ruta hematogena, dentro de los leucocitos infectados o por invasión directa a las células endoteliales de la barrera hematoencefálica (BHE) después de la viremia, aunque la ausencia del virus en la sangre no respalda esta vía de ingreso.

El infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular (ACV) se detectan con frecuencia durante el inicio de la pandemia. ⁽³⁵⁾ Los primeros indicios que vinculan al virus con el daño cardíaco surgen a principios de 2020, cuando se notifica la primera muerte de un paciente con COVID-19 a causa de un ataque cardíaco. ⁽³⁶⁾ Posterior a ese episodio se confirma el daño directo del *SARS-CoV-2* al miocardio en un niño enfermo. ⁽³⁷⁾ La autopsia detecta partículas virales dentro de varios tipos de células (cardiomiocitos, células endoteliales del endocardio, macrófagos, neutrófilos y fibroblastos), lo que demuestra que el *SARS-CoV-2* es un agente causal importante de miocarditis como se observó en la figura 1 y ahora en (Figura 3).

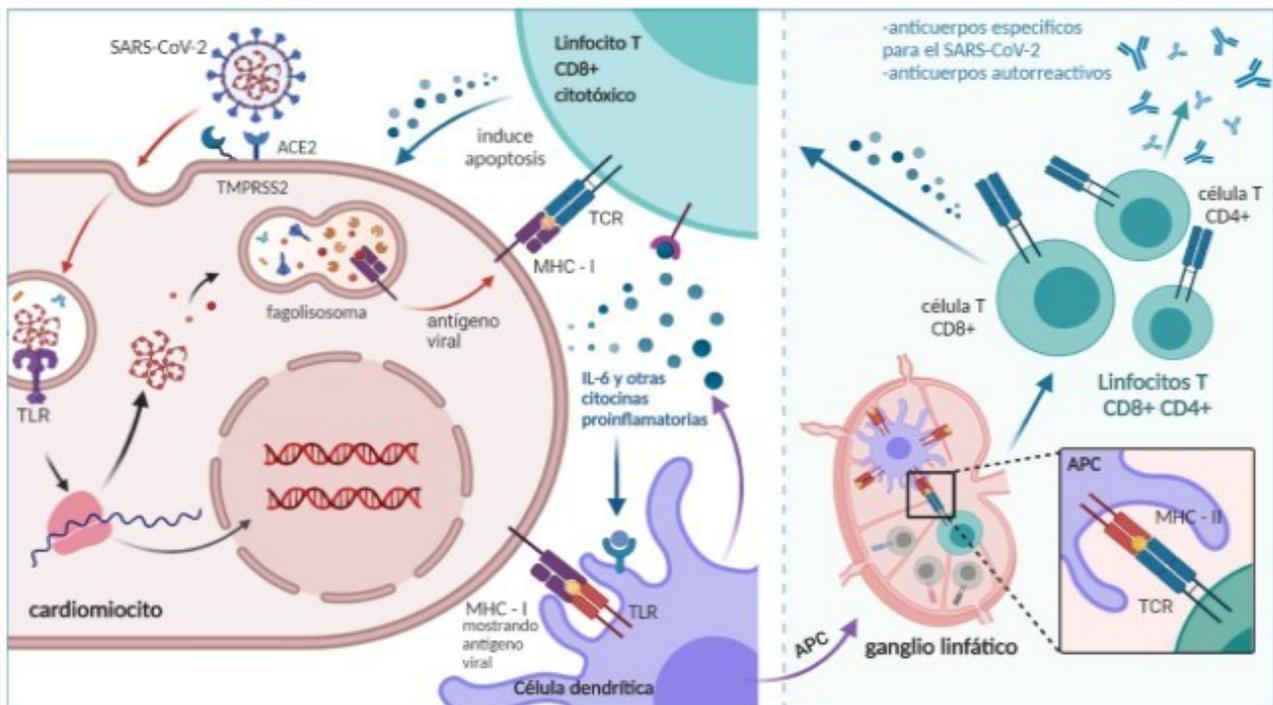


Figura 3. Mecanismos propuestos para la miocarditis por COVID-19. SARS-CoV-2 puede lesionar al miocardio por infección directa al cardiomiocito o por mecanismos de respuesta a la infección. Figura modificada a partir de: Molecular Biology and Pathogenesis of Viral Myocarditis. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2008;3(1):127–55.

En la actualidad existen informes de que la lesión miocárdica es común en pacientes con la COVID-19 y representa entre el 7 al 23 % de los casos asociados a una mayor tasa de morbilidad y mortalidad, ⁽³⁸⁾ frecuente en pacientes obesos o con alguna enfermedad preexistente como la hipertensión o la diabetes mellitus, ⁽³⁹⁾ aunque también se presentan casos de miocarditis fulminante en pacientes jóvenes sin enfermedades previas. ⁽⁴⁰⁾ Los mecanismos propuestos para la miocarditis en la COVID-19 se presentaron en la figura 3.

Los pacientes con enfermedades agudas suelen desarrollar hiperglucemia. En la COVID-19 la hiperglucemia observada en los pacientes hospitalizados puede ser un factor de riesgo mayor que la diabetes preexistente. ⁽⁴¹⁾ Por ahora, los análisis postmortem no demuestran una asociación directa del virus con la hiperglucemia, lo que significa que otros factores pueden estar implicados, como la alteración de la respuesta inmune o la hipersecreción de glucocorticoides producto del estrés celular. ^(42,43) A pesar de que hay estudios de autopsias que demuestran lesión en las células foliculares y parafoliculares de la tiroides en los pacientes con SARS-CoV, ⁽⁴⁴⁾ y autopsias de tiroides en pacientes con SARS-CoV-2, ⁽⁴⁵⁾ todavía no muestran el daño directo del virus en la tiroides.

A diferencia de otros órganos, el receptor ACE2 en las células testiculares (células germinales, células de Sertoli y células de Leydig), tiene una mayor expresión, convirtiéndolas en susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. Esto puede tener efecto en el desarrollo sexual masculino y el inicio de la espermatogénesis. ⁽⁴⁶⁾ Por otro lado, la expresión de ACE2 en los tejidos reproductivos femeninos

como los ovarios, el útero, endometrio, la vagina y placenta es baja, lo que sugiere una menor susceptibilidad femenina,⁽⁴⁷⁾ pero hasta este momento el impacto del sexo en la COVID-19 es aún un tema de debate.⁽⁴⁸⁾

El receptor ACE2, se expresa en los tejidos suprarrenales.⁽⁴⁹⁾ Estudios de autopsias en SARS-CoV identifican el efecto citopático directo del virus en las células suprarrenales.⁽⁵⁰⁾ En SARS-CoV-2, los estudios postmortem identifican lesiones suprarrenales moderadas con infiltrado mononuclear,⁽⁵¹⁾ pero no la presencia del virus *in situ*. Por otro lado, se evidencia daño directo del SARS-CoV-2 en el riñón, tanto en podocitos,⁽⁵²⁾ células del epitelio tubular proximal y distal,^(52,53) lo que puede explicar, en parte, la disfunción renal observada en los pacientes hospitalizados por la COVID-19.

En cuanto a la lesión renal y la proteinuria observada en los pacientes con la COVID-19, surgen dos posibilidades. Por una lado, que el daño directo del virus en los podocitos que expresan ACE2,⁽⁵²⁾ altere la homeostasis local del sistema renina angiotensina aldosterona, eleva los niveles de angiotensina II, cuyas propiedades inflamatorias en el glomérulo hace que el podocito adopte un fenotipo disfuncional, donde al reestructurar su citoesqueleto e internalizar la nefrina, provoca su desprendimiento basal. La segunda posibilidad sería que el SARS-CoV-2 dañe a las células del epitelio tubular, que también expresan ACE2 y unido a la respuesta inflamatoria sistémica (citocinas proinflamatorias), causen el daño renal, que se evidencia con proteínas en la orina (Figura 4).⁽⁵⁴⁾

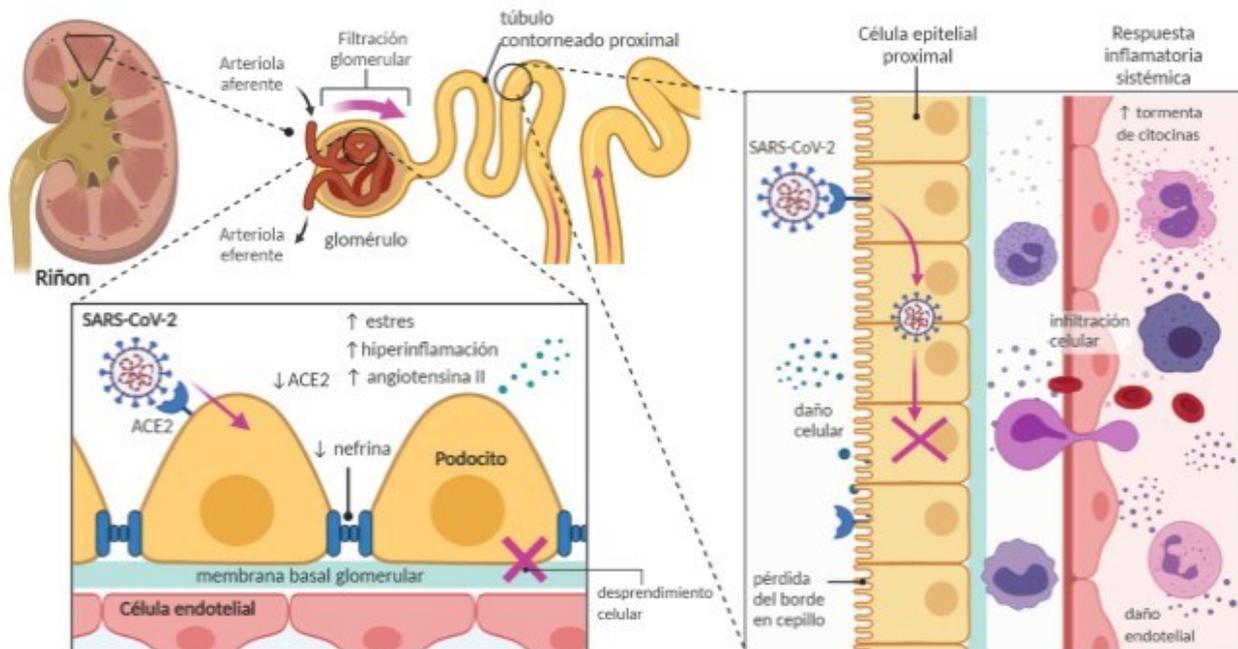


Figura 4. Mecanismos de daño renal por COVID-19. La invasión directa del SARS-CoV-2 en los podocitos y las células del epitelio tubular incrementa la inflamación local, en combinación con la respuesta inflamatoria sistémica provocan daño en el tejido renal.⁽⁵⁴⁾

Mecanismos de diseminación multiorgánica del *SARS-CoV-2*:

Luego de sustentar la presencia de *SARS-CoV-2* en múltiples órganos, se genera una interrogante: ¿cómo puede este virus llegar a los diferentes sitios extrapulmonares? En este sentido, lo más atractivo es suponer que lo hace por diseminación sanguínea a través de una viremia tal como lo realizan otros virus bifásicos. ⁽⁶⁾ Sin embargo, la carga viral en la sangre de los pacientes infectados por *SARS-CoV-2* es baja y es probable que, menos del 1 % de los análisis de sangre por PCR en los pacientes con COVID-19 muestren un resultado positivo, ^(55,56) incluso algunas pruebas no identifican su presencia. ⁽⁵⁷⁾ Esto sugiere que la estrategia del virus para alcanzar otros órganos no implica el tráfico sanguíneo y que la viremia no es la base de la diseminación multiorgánica.

Otras posibles vías de diseminación usadas por el *SARS-CoV-2* pueden ser la difusión pasiva y el transporte vesicular originado en el retículo endoplásmico. Está documentado que los coronavirus inducen la reorganización de las membranas de las células hospederas en una red usada para la replicación viral y para ocultar el ARN replicante de los mecanismos de defensa antiviral. Así, los nuevos viriones ensamblados en la red retículo vesicular y que no son liberados de la célula infectada, se acumulan en áreas determinadas, ⁽⁵⁸⁾ que en el momento de su liberación, producen la fusión de las vesículas derivadas de la red retículo vesicular y la membrana plasmática en un proceso que parece depender de la interacción con balsas lipídicas, ⁽⁵⁹⁾ o por proteínas autofagosómicas, como en el caso del virus de la hepatitis C. ⁽⁶⁰⁾

Los exosomas representan otra vía de transporte extracelular del *SARS-CoV-2* a través de vesículas cargadas con el virus en una estrategia denominada caballo de Troya, la cual, no solo permite la migración del *SARS-CoV-2* hacia otros órganos, sino que constituye una posible explicación para la reaparición del ARN viral en los pacientes recuperados de la COVID-19, lo que sugiere que el material viral estaba oculto. ⁽⁶¹⁾

Diferentes tipos de virus desarrollan la capacidad para formar sincitios entre las células infectadas y células vecinas no infectadas. Durante la infección este proceso se facilita por una proteína de fusión. En *SARS-CoV-2*, la glicoproteína S está implicada en la formación de sincitios por medio de transfusiones transcelulares dependientes de la actividad proteolítica de la TMPRSS2. ⁽⁶²⁾ Incluso, se conoce que el *SARS-CoV-2* muestra una capacidad superior de fusión célula-célula *in vitro* comparado con el *SARS-CoV*. ⁽⁶³⁾ Estos datos sugieren que el virus está mejor capacitado para propagarse de célula a célula. De modo que el transporte vesicular, la difusión pasiva, los exosomas, la inducción del sincitios y la diseminación célula a célula, son las posibles vías por las cuales se puede explicar la diseminación silenciosa de este nuevo virus.

CONCLUSIONES

El *SARS-CoV-2* no debe considerarse solo como un virus respiratorio de curso agudo. La COVID-19 requiere un enfoque terapéutico y manejo clínico distinto debido a las características clínicas evidenciadas en el SNC, cardiovascular, endocrino y renal, que sugiere su progresión postaguda y persistente en algunos pacientes.

Existe evidencia que propone su naturaleza bifásica en la que puede utilizar el tracto respiratorio como sitio de replicación inicial, para luego migrar a otros órganos donde en una segunda replicación continúa produciendo daño. Se debe tener en cuenta el seguimiento y la evaluación a largo plazo de los pacientes infectados con este virus a fin de detectar con antelación enfermedades que pueden complicar su recuperación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Timeline: WHO's COVID-19 response [Internet]. Ginebra:WHO; 2020 [citado 22 Feb 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3j1aOKF>
2. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? J Med Virol [Internet]. 2021 [citado 22 Feb 2021];93(1):323-335. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26294>
3. Yen CY, Wu WT, Chang CY, Wong YC, Lai CC, Chan YJ, et al. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children-A comparison between single and multiple viral infections. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2021];52(6):902-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.08.013>
4. Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, Fouchier RA, Herfst S. Transmission routes of respiratory viruses among humans. Curr Opin Virol [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2021];28:142-51. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.coviro.2018.01.001>
5. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. Influenza Other Respi Viruses [Internet]. 2017 [citado 22 Feb 2021];11(5):372-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/irv.12470>
6. Lowry K, Woodman A, Cook J, Evans DJ. Recombination in Enteroviruses Is a Biphasic Replicative Process Involving the Generation of Greater-than Genome Length Imprecise Intermediates. PLoS Pathog [Internet]. 2014 [citado 22 Feb 2021];10(6):e1004191. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.ppat.1004191>
7. Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, Hatchette TF, Jerris RC, Li Y, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2018;32(1): Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1128%2FCMR.00042-18>
8. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2021];378(4):345-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1702090>
9. Mejuto Fernández R. Complicaciones neurológicas asociadas al virus de la gripe [Tesis]. Cantabria: Universidad de Cantabria; 2015 [citado 22 Feb 2021]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/6795>
10. Ing AJ, Cocks C, Green JP. COVID-19: in the footsteps of Ernest Shackleton. Thorax [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];75(8):693-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215091>

11. Sánchez-Oro R, Torres Nuez J, Martínez-Sanz G. La radiología en el diagnóstico de la neumonía por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];155(1):36-40. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.medcli.2020.03.004>
12. Ooi EE, Low JG. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];20(9):996–8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30460-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30460-6)
13. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];33(4):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cm/33/4/e00028-20.full.pdf> <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
14. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2021 [citado 22 Feb 2021];93(1):250-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361342/pdf/JMV-9999-na.pdf> <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
15. Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];26(7):1017–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
16. Wang K, Chen W, Zhou YS, Lian JQ, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];3(14):988345. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1.full.pdf>
17. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];75(11):2829-2845. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300910/pdf/ALL-9999-na.pdf> doi: 10.1111/all.14429
18. Cantuti Castelvetti L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];370(6518):856-860. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857391/pdf/370_856.pdf doi: 10.1126/science.abd2985
19. Jamal N, Whittier S, Carter RC, Zachariah P. Biphasic Variation Over Time in Presenting Features of Patients With COVID-19. *Pediatrics* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];146(5):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/146/5/e2020014902.full.pdf> <https://doi.org/10.1542/peds.2020-014902>
20. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];584(7821):430–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
21. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];324(6):603. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
22. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];370:m3026. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>

23. Gallagher J. Coronavirus: qué es la COVID-19 crónica y por qué a algunos les cuesta tanto recuperarse. BBC News [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-54434271>
24. Memoli MJ, Han A, Walters KA, Czajkowski L, Reed S, Athota R, et al. Influenza A Reinfection in Sequential Human Challenge: Implications for Protective Immunity and Universal Vaccine Development. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];70(5):748–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz281>
25. Heinonen S, Jartti T, Garcia C, Oliva S, Smitherman C, Anguiano E, et al. Rhinovirus Detection in Symptomatic and Asymptomatic Children: Value of Host Transcriptome Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016 [citado 22 Feb 2021];193(7):772-82. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1164%2Frccm.201504-0749OC>
26. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado 22 Feb 2021];21(1):52-58. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30764-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30764-7)
27. Zlateva KT, de Vries JJC, Coenjaerts FEJ, van Loon AM, Verheij T, Little P, et al. Prolonged shedding of rhinovirus and re-infection in adults with respiratory tract illness. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 [citado 22 Feb 2021];44(1):169-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/09031936.00172113>
28. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];130(7):1787–1787. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002%2Flary.28692>
29. Lechien JR, Chiesa Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto Rhino Laryngology* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];277(8):2251–61. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00405-020-05965-1>
30. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Soma D, Giovanditto F, et al. Do olfactory and gustatory psychophysical scores have prognostic value in COVID-19 patients? A prospective study of 106 patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];49(1):56. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs40463-020-00449-y>
31. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];94:55-8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ijid.2020.03.062>
32. Sharifian Dorche M, Huot P, Oshero M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];417:[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7413162/pdf/main.pdf> <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jns.2020.117085>
33. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of

COVID-19. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];19(9):767–83. Disponible en:

[https://dx.doi.org/10.1016%2FS1474-4422\(20\)30221-0](https://dx.doi.org/10.1016%2FS1474-4422(20)30221-0)

34. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];17(1):231. Disponible en:

<https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12974-020-01896-0>

35. Holmes JL, Brake S, Docherty M, Lilford R, Watson S. Emergency ambulance services for heart attack and stroke during UK's COVID-19 lockdown. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];395(10237):e93–4. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31031-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31031-X)

36. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];8(4):420–2. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)

37. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Soares Gomes-Gouvêa M, ViuDegaspere N, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];4(10):790–4. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30257-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30257-1)

38. Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];2(4):278–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.05.005>

39. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];48:107233. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107233>

40. Bernal Torres W, Herrera Escandón Á, Hurtado Rivera M, Plata Mosquera CA. COVID-19 fulminant myocarditis: a case report. *Eur Hear J Case Reports* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];4(FI1):1–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454494/pdf/ytaa212.pdf> <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa212>

41. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Bernal Mizrachi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];164:108185. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.diabres.2020.108185>

42. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];14(4):813–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1177%2F1932296820924469>

43. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care* [Internet]. 2013 [citado 22 Feb 2021];17(2):305. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/cc12514>

44. Wei L, Sun S, Xu C, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol* [Internet]. 2007 [citado 22 Feb 2021];38(1):95–102. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.06.011>
45. Yao XH, TY L. Histopathological study of new coronavirus pneumonia (COVID-19) in three patients. *Chinese J Pathol* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];49. Disponible en: <https://bit.ly/348pOCc>
46. Vishvkarma R, Rajender S. Could SARS-CoV-2 affect male fertility? *Andrologia* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];52(9). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/and.13712>
47. Zupin L, Pascolo L, Zito G, Ricci G, Crovella S. SARS-CoV-2 and the next generations: which impact on reproductive tissues? *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];37(10):2399–403. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01917-0>
48. Bunders MJ, Altfeld M. Implications of Sex Differences in Immunity for SARS-CoV-2 Pathogenesis and Design of Therapeutic Interventions. *Immunity* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];53(3):487–95. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.003>
49. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];9(1):45. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
50. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome(SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* [Internet]. 2004 [citado 22 Feb 2021];203(2):622–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/path.1560>
51. Zinserling VA, Semenova NY, Markov AG, Rybalchenko O V, Wang J, Rodionov RN, et al. Inflammatory Cell Infiltration of Adrenals in COVID-19. *Horm Metab Res* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];52(09):639–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/a-1191-8094>
52. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 post-mortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];98(1):219–27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
53. Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];1(7):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30144-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30144-0)
54. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];318(6):F1454–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00160.2020>
55. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];323(18):1843–1844. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
56. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative Detection and Viral Load

- Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];71(15):793–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345>
57. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];581(7809):465–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
58. Knoops K, Kikkert M, Worm SHE van den, Zevenhoven Dobbe JC, van der Meer Y, Koster AJ, et al. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. PLoSBiol [Internet]. 2008 [citado 22 Feb 2021];6(9):e226. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060226>
59. Baglivo M, Baronio M, Natalini G, Beccari T, Chiurazzi P, Fulcheri E, et al. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? Acta Biomed [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];91(1):161–4. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.23750%2Fabm.v91i1.9402>
60. Tanida I, Fukasawa M, Ueno T, Kominami E, Wakita T, Hanada K. Knockdown of autophagy-related gene decreases the production of infectious Hepatitis C virus particles. Autophagy [Internet]. 2009 [citado 22 Feb 2021];5(7):937-45. Disponible en: <https://doi.org/10.4161/auto.5.7.9243>
61. Elrashdy F, Aljaddawi AA, Redwan EM, Uversky VN. On the potential role of exosomes in the COVID-19 reinfection/reactivation opportunity. J Biomol Struct Dyn [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];1-12. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7441802/pdf/TBSD_0_1790426.pdf <https://dx.doi.org/10.1080%2F07391102.2020.1790426>
62. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nat Commun [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];11(1):1620. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
63. Xia S, Liu M, Wang C, Xu W, Lan Q, Feng S, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. Cell Res [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2021];30(4):343–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0305-x>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

- Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa (Conceptualización, investigación, curación de datos, redacción del borrador original, revisión crítica y aprobación final del manuscrito).
- Jorge Arturo Vega-Fernández (Investigación, redacción del borrador original, revisión crítica y aprobación final del manuscrito).

- Danny Omar Suclupe-Campos (Investigación, redacción del borrador original, visualización, revisión crítica, edición y aprobación final del manuscrito).