

Pandemia por SARS-CoV-2: patogenia del COVID-19 en pacientes que padecen hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y déficit de Vitamina D

SARS-CoV-2 pandemic: pathogeny of COVID-19 in patients who suffer hypertension, mellitus diabetes, obesity and vitamin D deficiency

✉ Claudio Barriga Sanhueza¹, Joaquín Cepeda Kehr¹, Claudio Cifuentes Carrillo¹, Hugo Lepe Venegas¹, Yosselyn Garay Catalán², Katherine Araya Gutierrez³

✉ 1 Escuela de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Chile. 2 Departamento de Ciencias Biológicas y Químicas, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Chile. 3 Escuela de Bachillerato en Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Chile.

✉ Autor para correspondencia: Yosselyn Garay Catalan <ygayayc@docente.uss.cl

RESUMEN

El SARS-CoV-2 es un Betacoronavirus causante de la enfermedad conocida como COVID-19, la que ha provocado una pandemia vinculada a numerosos decesos y un alto porcentaje de pacientes infectados con una serie de complicaciones, principalmente, en aquellos que presentan comorbilidades previas como hipertensión, diabetes mellitus y obesidad. Esto debido a que dichos pacientes poseen una condición inflamatoria basal, que puede agravar la infección, al exacerbar la respuesta inflamatoria del organismo. Lo anterior se produce porque la unión viral a enzima convertidora de angiotensina II conduce a un aumento en las concentraciones de angiotensina II, la cual posee efectos proinflamatorios y vasoconstrictores que resultan en una mayor producción de citoquinas proinflamatorias y especie reactivas de oxígeno, generando una exacerbación de la respuesta inflamatoria, sumado al hecho de que en pacientes con COVID-19 grave hay una respuesta inmune deficiente, lo que también aumenta las citocinas proinflamatorias, agravando el pronóstico de los pacientes. Además, existen factores epidemiológicos que pueden influir en la gravedad de la enfermedad como los niveles de vitamina D y edad. La presente revisión se enfoca en la comprensión de la patogenia en pacientes COVID-19, principalmente en los que presentan comorbilidades, además, en las alteraciones de la respuesta inmunológica, características epidemiológicas y modificaciones epigenéticas que favorecen el desarrollo de complicaciones en el organismo durante la infección.

Palabras Claves:

SARS-CoV-2; COVID-19; patogenia; epidemiología; modificaciones epigenéticas; angiotensina II; hipertensión; diabetes mellitus; obesidad y vitamina D.

Keywords:

SARS-CoV-2; COVID-19; pathogeny; epidemiology; epigenetic modifications; angiotensin II; hypertension; diabetes mellitus; obesity and vitamin D.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is a Betacoronavirus that causes the disease known as COVID-19, which has caused a pandemic vinculated to a numerous deaths and high rate of infected patients with a series of complications, especially in those with previous comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus and obesity. The above is since these patients have a basic inflammatory condition that can aggravate the infection by exacerbating the inflammatory response of the organism. This occurs because viral binding to angiotensin II converting enzyme leads to an increase in angiotensin II concentrations, which has pro-inflammatory and vasoconstrictor effects that result in increased production of pro-inflammatory cytokines and reactive oxygen species, generating an exacerbation of the inflammatory response, added to the fact that in patients with severe COVID-19 there is a poor immune response, which also increases pro-inflammatory cytokines, worsening the prognosis of patients. In addition, there are epidemiological factors that can influence the severity of the disease, such as vitamin D levels and age. This review focuses on understanding the pathogeny in COVID-19 patients, mainly those with comorbidities, in addition to alterations in the immune response, phylogeny, epidemiological characteristics and epigenetic modifications that favor the development of complications in the organism during the infection.



Copyright © 2022. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License (CC BY). El uso, distribución o reproducción en otros foros esta permitido, siempre que el/los Autor/es y el/los dueño/s de los derechos de autor sean acreditados y que la publicación original sea citada, en concordancia con la práctica académica aceptada. No usar, distribuir o reproducir si no se cumplen con estos términos.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflicto de interés

Financiamiento. Los autores declaran ser funcionarios del Instituto de Salud Pública, no habiendo obtenido remuneración ni compensación económica alguna por la elaboración de este artículo.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 aparece en Wuhan, provincia de Hubei, China, un nuevo síndrome respiratorio agudo severo, hoy conocido como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), el cual se presentó, inicialmente, como una neumonía de causas desconocidas¹, cuya etiología proviene de un tipo de coronavirus denominado SARS-CoV-2 (Coronavirus del tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo)². Este virus altamente contagioso ha generado una pandemia, la que tiene al mundo en alerta sanitaria hasta el día de hoy. A la fecha (9 de junio de 2022), se han reportado 531.550.610 de casos de COVID-19 a nivel mundial y en Chile 3.783.945. En relación con los decesos provocados por esta enfermedad a nivel nacional, se han notificado 58.036 y las cifras mundiales indican 6.302.982^{3, 4}. En cuanto a la incidencia de casos a nivel nacional, se divide en grupos el de los protegidos (esquema de vacunación completo) y el de los no protegidos (no vacunados o esquema de vacunación incompleto). La incidencia de casos sintomáticos fue de 190,4 casos por cien mil habitantes en el grupo sin protección o con protección incompleta y de 137,4 en el grupo con protección completa⁵.

En los pacientes con COVID-19 los síntomas que comúnmente se presentan son fiebre, cefalea, tos seca, mialgias y fatigas. También, pueden presentar otros síntomas, tales como, mareos, náuseas, vómitos, diarreas, dolores abdominales, odinofagia, anosmia y ageusia⁴. El COVID-19 altera principalmente las vías respiratorias inferiores, aunque también puede causar complicaciones significativas extrapulmonares en otros sistemas de órganos como a nivel cardiovascular, hematopoyético, cerebral, hepático y tegumentario⁶, afectando en mayor proporción a personas de sexo masculino y de manera más severa a mayores de 60 años^{2, 7}. El virión se transmite entre personas por contacto directo, principalmente mediante gotas de Flügge, estas son pequeñas gotas de secreciones (principalmente saliva y moco) que se expulsan de forma inadvertida por la boca y la nariz al hablar, estornudar, toser o exhalar. Los pacientes contagiados pueden presentar síntomas o ser asintomáticos. En menor frecuencia, es posible contraer la infección de forma indirecta mediante fómites contaminados que tomen contacto con la mucosa bucal o conjuntiva de un huésped susceptible⁸. El virus se incuba en aproximadamente 4 a 6 días hasta la aparición de síntomas, con una variabilidad de 1 a 14 días en su presentación^{9, 10, 11}, alcanzando su peak de carga viral en 5 o 6 días posterior al inicio de la sintomatología¹¹. No obstante, se debe considerar cambios entre variantes, como con la variante ómicron que tiene un periodo de incubación de 3 días¹². Los casos severos ocurren en mayor frecuencia en pacientes con enfermedades de base como afecciones cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes mellitus (DM), entre otros⁷.

El virus SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*¹³,

específicamente al género *Betacoronavirus*¹⁴ y está en la clase IV según la clasificación de Baltimore, ya que posee un ARN de hebra simple y de sentido positivo (ssARN). Presenta una envoltura lipoproteica y diversas proteínas estructurales, de las cuales la proteína *spike* le confiere la forma de corona característica a la superficie del virión, además, reconoce los receptores celulares del hospedador, particularmente la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2)¹⁵. Se ha identificado otro receptor de importancia; la proteína proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que junto a la ECA2 realizan una escisión proteolítica que favorece la fusión de membranas y la entrada del virus a la célula¹⁶. El SARS-CoV-2 es similar a otros dos virus zoonóticos de la misma familia de coronavirus, el virus SARS-CoV (Coronavirus del Síndrome respiratorio agudo severo) y el virus MERS-CoV (Coronavirus del Síndrome respiratorio del Medio Oriente), que aparecieron en el 2002 y 2012, respectivamente¹⁷, los cuales han sido agentes etiológicos de enfermedades respiratorias severas, con una mayor tasa de mortalidad, pero con una diseminación menor a la del SARS-CoV-2¹⁸.

El objetivo de esta revisión es contribuir con información científica actualizada que permita comprender el virus SARS-CoV-2, incluyendo características estructurales, ciclo reproductivo, epidemiología, epigenética y patogenicidad del COVID-19 en pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y con déficit de Vitamina D, a nivel nacional, estas son las comorbilidades más frecuentes en pacientes con COVID-19 hospitalizados. Estas afecciones generan una condición inflamatoria en los pacientes, que se puede exacerbar frente a una infección por SARS-CoV-2, aumentando así su severidad¹⁹.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron diversos artículos científicos, en inglés y español, de distintas bases de datos como EBSCO, PubMed, SciELO, Elsevier y el buscador Scholar Google, también se utilizaron sitios web de la Organización Mundial de Salud (OMS) y el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Las palabras claves utilizadas fueron SARS-CoV-2, COVID-19, ECA2, filogenia, epigenética y patogenicidad, con un rango de tiempo de publicación no mayor a 5 años de antigüedad. Además, se utilizaron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para la certificación de palabras y criterios booleanos para filtrar información.

FILOGENIA DEL VIRUS

Los coronavirus pertenecen al orden de los *Nidovirales*²⁰, a la familia *Coronaviridae* y a la subfamilia *Coronavirinae*, en la cual existen cuatro subgéneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Específicamente el SARS-CoV-2 se clasifica como *Betacoronavirus*^{17, 21} y en su familia el pariente más cercano dentro de los coronavirus humanos es el SARS-CoV, con el

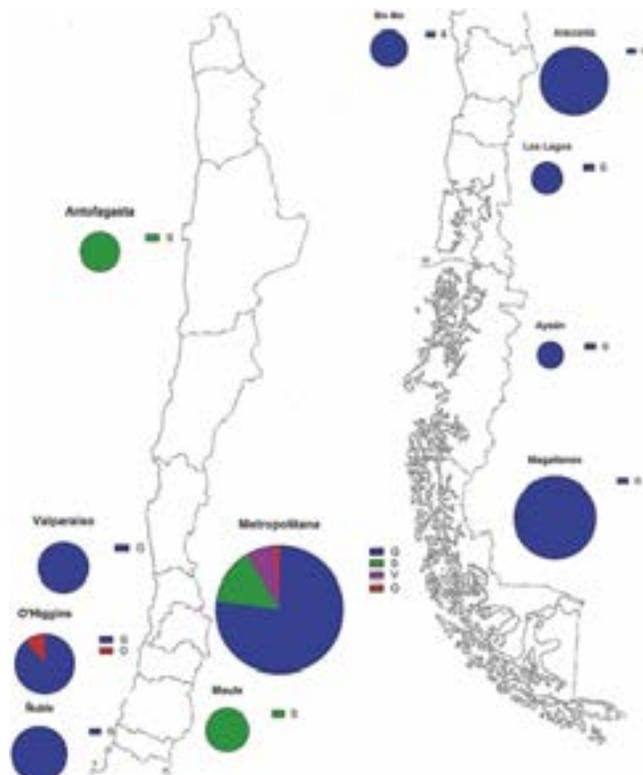


Figura 1. Distribución geográfica de las variantes de SARS-CoV-2 existentes en Chile en los meses de marzo y abril de 2020. La proporción de las variantes se expresa en el gráfico de torta y se analiza por color y región. Extraído de Castillo 2020.

cual comparte 79% de homología genética. Considerando todas las secuencias génicas de los distintos coronavirus, del SARS-CoV-2 posee una homología del 96%-98% con el coronavirus del murciélago RaTG13^{11,20}. Las variaciones aminoacídicas en la proteína spike permitieron identificar dos linajes iniciales de SARS-CoV-2 entre el 5 de marzo al 5 de abril del 2020, el A y B, el primero se asocia a la variante S, mientras que el segundo se relaciona a las variantes G, V y O. El nombre de la variante corresponde al producto de sustitución de aminoácidos del polimorfismo de nucleótido único (SNP), en la variante G: *Spike* — D614G, la V: NS3 — G251V y la S: ORF8 — L84S²². Castillo, *et al* (2020), mediante la técnica de RT-PCR, mostró que la variante G era la predominante, le seguía la variante S, luego la V y finalmente la variante O (fig. 1), a diferencia de lo que ocurría en China donde era la que menos predomina a lo largo del país. Estas variantes se identificaron mediante una alineación usando el paquete MAFFT v7.458 y Pangolin v1.1.13²².

Los virus de ARN como el SARS-CoV-2 poseen una gran variabilidad genética debido a su alta tasa de mutación, lo que les permite una rápida adaptación y evolución, explicando la distribución de las diversas variantes alrededor del mundo¹⁹. Las modificaciones virales han dado origen a diversas variantes preocupantes (α , β , γ , δ , y O) y de interés

(η , ι , κ , λ). Todo este espectro de mutaciones pueden aumentar la transmisibilidad; o aumentar la severidad de la enfermedad; o disminuir la eficacia de las vacunas, medidas de salud pública y sociales²³.

Actualmente, la variante dominante y de circulación global es B.1.1.529, denominada ómicron (O), en la cual se han identificado más de 30 mutaciones que afectan la secuencia de la proteína spike, de las cuales 15 se localizan en el dominio de unión al receptor (RBD), que es crucial en contacto del virus con el huésped. Estas mutaciones pueden potenciar y facilitar la unión del SARS-CoV-2 a ECA2 (mayor afinidad de la spike por ECA2), lo que sumado a mutaciones en el sitio de escisión de furina S1-S2 puede potenciar la infectividad y transmisibilidad de la variante, incluso podría facilitar la evasión de la respuesta inmune preexistentes en los individuos, aumentando su prevalencia en la población^{24,25,26}.

ESTRUCTURA VIRAL Y CICLO INFECCIOSO DE SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de sentido positivo, esférico, con un diámetro entre 60 -140 nm¹⁷, con envoltura lipídica, nucleocápside helicoidal simétrica y diversas proteínas estructurales como la *spike* (S), proteína de membrana (M), de envoltura (E) y de la nucleocápside (N) (fig. 2)²⁷. La proteína S otorga la morfología de la parte externa del virus y permite la fusión con la membrana del huésped, esta glicoproteína posee 2 subunidades (S1 y S2), su rol es reconocer y unir el virión al receptor de la célula huésped (S1) y fusionar la envoltura viral a la membrana celular (S2)²⁸. La proteína M da forma al virión y permite una curvatura para que la membrana pueda tener un anclaje con la nucleocápside. La proteína E se describe como una proteína transmembrana y se dice tiene relación con el grado de patogenicidad del virus, facilitación del ensamblaje y liberación de este. Finalmente, la proteína N, la cual se une al ARN viral y que en su forma fosforilada parece tener una mayor afinidad por el ARN del SARS-CoV-2²⁹. Dentro de las mutaciones que se pueden presentar en el material genético del virus se han descrito sitios principales de mutación como el gen de la proteína spike y la región de marco abierto de lectura (ORF) del gen accesorio ORF8¹⁷.

La entrada del SARS-CoV-2 a las células huésped está mediada por la glicoproteína S que forma homotrímeros que sobresalen de la superficie viral²⁸. El dominio S1 de la proteína spike reconoce como receptor a la ECA2, esta mono-carboxipeptidasa está unida a la membrana de células renales, sistema gastrointestinal, pulmón y corazón, principalmente en pulmón e intestino delgado⁴⁵. Esta enzima tiene como función catalizar el paso de angiotensina II (Ang II) a angiotensina 1-7 (Ang 1-7). La Ang II posee efectos vasoconstrictores e inflamatorios, por el contrario, la Ang 1-7, mediante el receptor de transmembrana acoplado a proteína

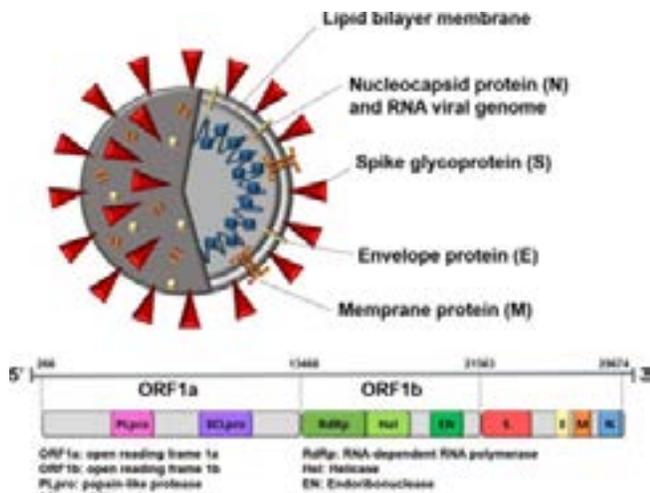


Figura 2. Estructura del virión de SARS-CoV-2. Se aprecian proteínas estructurales S, E, M, N y material genético (ssARN) cubierto externamente por una membrana lipoproteica. También se ilustra el genoma del virus, dentro del cual se destacan los sitios de codificación de las proteínas S, E, M y N, ORF1a, ORF1b y las proteínas que codifican. Extraída de Atlante, 2020.

G MAS³⁰, presenta efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y de cardioprotección mediante la producción de óxido nítrico (NO)^{31,16}.

Además del receptor ECA2, la proteína proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), es esencial para el acondicionamiento del virus y su posterior entrada a la célula huésped³². Luego de la fijación del virus, a través de la proteína S al receptor ECA2, hay una escisión proteolítica de S1 y S2 por parte de ECA2 y TMPRSS2, que es fundamental para la fusión de las membranas. Posteriormente, el segmento de fusión del dominio S2 se adhiere a la membrana celular permitiendo el ingreso del virión al citoplasma de la célula huésped³². Una vez que el virión ingresa al citoplasma se libera la nucleocápside, permitiendo la salida del ARN genómico viral (esta secuencia de ssARN actúa como ARNm). En el genoma del SARS-CoV-2 las ORF1a y ORF1b, ubicadas en el extremo 5' codifican 16 proteínas no estructurales (NSP), dentro de las cuales destacan ARN polimerasa dependiente de ARN nsp12, Helicasa nsp13 y exonucleasa nsp14. Por otra parte, en el extremo 3' se codifican proteínas estructurales como las proteínas S, E, N y M (fig. 2)^{17, 16, 33, 34,35}. En relación con la entrada del virus a la célula, la variante ómicron presenta un comportamiento un tanto diferente. Su replicación depende de la endocitosis y no tanto de TMPRSS2, puesto que se evidenció que en células que expresaban TMPRSS2 la replicación viral para la variante ómicron fue mucho menor en comparación a la replicación de la variante delta (variante que sí depende del receptor TMPRSS2)^{36,37}.

La hebra de ARN monocatenaria positiva (+ssARN) se utiliza como molde para sintetizar una hebra de ARN monocatenario negativa (-ssARN), la que se utiliza para producir poliproteínas pp1a y pp1ab, que formarán el

complejo replicasa transcriptasa (RTC). Este complejo posee actividad enzimática replicativa y crea nuevamente una copia del genoma +ssARN a partir de la hebra -ssARN³⁸. La nucleocápside se forma mediante la combinación de ARN genómico y proteínas de la nucleocápside. Además, las glicoproteínas recién formadas se insertan en la membrana del retículo endoplasmático o aparato de Golgi, para su posterior exportación y ensamblaje³⁴. Luego, las partículas virales maduran en el compartimiento intermedio entre retículo endoplasmático y aparato de Golgi, denominado ERGIC. Finalmente, las vesículas que contienen partículas virales se fusionan con la membrana plasmática de la célula huésped para su posterior exocitosis (fig. 3)^{35, 39}.

MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS

Es relevante estudiar los cambios epigenéticos presentes en las personas que son COVID-19 positivas y su repercusión en el organismo, ya que puede influir en la expresión de genes tanto en el huésped como al interior del virus, fenómeno favorecido por la aparición de variantes virales, pudiendo heredar las modificaciones epigenéticas a futuros viriones y alterar la fisiología del huésped. La literatura se menciona que las modificaciones epigenéticas expresadas en el hospedero tales como; metilación y acetilación de histonas, remodelación de la cromatina y ARNs no codificantes (ncARNs) podrían tener un rol en la patogénesis del COVID-19¹⁸.

La infección por SARS-CoV-2 interfiere con la maquinaria epigenética del huésped produciendo cambios que alteran la expresión de citoquinas proinflamatorias como

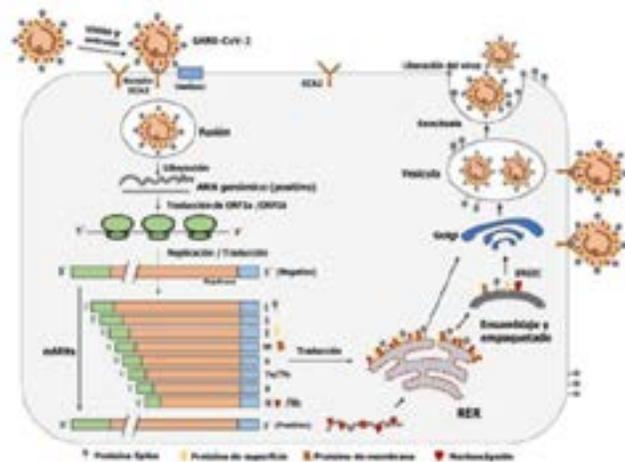


Figura 3. Ciclo infeccioso del SARS-CoV-2. El ciclo inicia con el reconocimiento de ECA2 y TMPRSS2 de la célula huésped gracias a la proteína S del virión. Luego ocurre una fusión de membranas con la célula huésped para la correcta entrada del virión al citoplasma por vía endosomal y una posterior liberación del material genético (ssARN). El ARN se replica y traduce en el citoplasma, en la imagen se observa la traducción de las proteínas S, E, M y N, las cuales, en conjunto con el material genético del virus, se procesan en el RER y el Golgi. Finalmente se ensamblan las proteínas con el ARN en vesículas del Golgi y se libera un nuevo virión por exocitosis. Extraído y modificado de Shereen, 2020.

interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-18, interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), además, estos cambios pueden contribuir tanto a una toxicidad sistémica como a la letalidad en el COVID-19^{6,40}. Los virus que causan enfermedades pulmonares graves pueden generar modificaciones epigenéticas durante la interacción huésped-patógeno³¹. Dentro de estas modificaciones se describen: aquellas que pueden afectar las señales de metilación de ADN en el huésped por *microRNAs* (miARNs) que regulan un cassette de genes subyacentes a la respuesta inmune innata y adaptativa, proteínas virales que pueden interactuar directamente con histonas del hospedero y la producción de miARN de la célula huésped que procesa maquinaria nuclear para la codificación de fragmentos de ARN viral no canónico similar a miARN (v-miARNs), los cuales regulan la respuesta inmune y el ciclo del virus³¹.

En individuos susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, en especial hombres, ancianos y fumadores, se ha observado un incremento en la expresión de genes de ECA2, aumentando la cantidad de receptores en la superficie celular para el virus. Esta mayor presencia de ECA2 en células epiteliales produce que las personas posean una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, lo que puede incrementar la severidad de la enfermedad. Por otra parte, en mujeres, niños y pacientes no fumadores se muestra una hipermetilación de las islas CpG en la región promotora del ADN, silenciando la expresión de los genes que codifican para la enzima ECA2. Por consiguiente, esta menor expresión de ECA2 induce que estos pacientes sean menos susceptibles a la infección. Por el contrario, si los genes de esta región tuvieran una hipometilación estarían funcionalmente activos, posibilitando una mayor entrada viral. En consecuencia, una menor presencia de ECA2 en células epiteliales podría proveer un rol protector contra el COVID-19⁴¹.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La pandemia generada por el SARS-CoV-2 sitúa a Chile y el mundo en un escenario muy complejo, donde todos los esfuerzos sanitarios y gubernamentales están enfocados en tratar de controlar y disminuir los contagios de COVID-19. Se han tomado muchas medidas de control y prevención, en las cuales destaca el uso de mascarilla en lugares públicos, distanciamiento social, restricciones de movimiento poblaciones mediante cuarentenas, cordones sanitarios, toque de queda, cierre de colegios y universidades, uso de equipos de protección personal (EPP) en el personal del área de la salud, la vacunación de la población general, entre otras medidas, todas con un único fin; reducir el riesgo de contagios y prevenir el colapso del sistema de salud⁴². Dentro de estas mismas medidas de prevención, la vacunación ha tomado un rol fundamental, siendo la principal estrategia de control durante la pandemia, destacando en Chile la vacuna BNT162b2 y CoronoVac⁵.

En Chile, se señala que al 10 junio de 2022 no hay diferencias significativas por sexo en las tasas de contagio en pacientes con COVID-19. Al analizar el rango etario y sexo se observa que los más afectados son hombres entre 30-34 años (11,48%) y mujeres entre 25-29 años (11,35%). Por otra parte, la mayor cantidad de personas fallecidas por COVID-19, sin importar el sexo, corresponden al grupo etario entre 70-79 años (26,74%), seguido del grupo entre 80-89 años (26,23%)⁴. No sólo la edad podría jugar un rol en la susceptibilidad y severidad de la infección por COVID-19, sino también la presencia de comorbilidades. En estos pacientes podrían existir modificaciones epigenéticas en la expresión de ECA2, permitiendo explicar una mayor morbilidad ante la infección por SARS-CoV-2 y un amplio espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad^{43, 44}. Dentro de las comorbilidades más frecuentes en pacientes que presentan COVID-19 se encuentra la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad y asma⁴.

Los pacientes con HTA son tratados, muchas veces, con fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor AT₁ para la Ang II (ARA-II), los cuales podrían tener una relación con el cuadro de COVID-19⁴⁵.

Los pacientes con DM, se muestra una asociación con un incremento en la expresión de la ECA2 en el epitelio pulmonar, lo que podría favorecer la unión del SARS-CoV-2 a neumocitos tipo 2⁴⁴.

Un número creciente de evidencia sugiere que los pacientes obesos enfrentan síntomas graves de COVID-19 con una mayor frecuencia, tienen más probabilidades de experimentar hospitalización y requisitos de cuidados clínicos intensivos⁴⁶. En la obesidad existe un estado crónico de inflamación, el cual altera la respuesta inmune innata y adaptativa, dejando al organismo más susceptible a infecciones como la producida por SARS-CoV-2. Los pacientes que padecen obesidad usualmente presentan enfermedad pulmonar obstructiva y asma, lo que aumenta el riesgo de afecciones pulmonares como el COVID-19. Además, se ha sugerido que el padecer obesidad está ligado a un estado de hipercoagulabilidad, potenciado por el SARS-CoV-2⁴⁵.

El asma, no es un factor de riesgo para cursar severamente COVID-19, sin embargo, cuando está presente en pacientes de sexo masculino con edad avanzada o múltiples comorbilidades asociadas, que hayan tenido un episodio de exacerbación aguda el último año previo al contagio por SARS-CoV-2, puede derivar en una insuficiencia respiratoria aguda o incluso la muerte⁴⁷.

El déficit de vitamina D (vit D) también parece ser un factor relevante en la enfermedad asociada a COVID-19, debido a que

esta tiene una relación con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). La vit D actúa atenuando la actividad de dicho sistema, disminuyendo la cascada inflamatoria, juega un rol en la disminución de citoquinas proinflamatorias y de la tormenta de citoquinas. El déficit de vit D se relaciona con un aumento de infecciones respiratorias. Por otra parte, la vit D aumenta la actividad de ECA2, disminuyendo de esta manera las concentraciones de Ang II, sus efectos y la desregulación de RAAS⁴⁸.

En Chile, la deficiencia de vit D se ve marcada por su longitud geográfica, las personas de la zona norte reciben más rayos ultravioletas en comparación a las del sur, siendo más crítico el déficit en regiones como Aysén y Magallanes. Un gran porcentaje de la población chilena presenta malnutrición, obesidad y sedentarismo, actuando como factores de riesgo

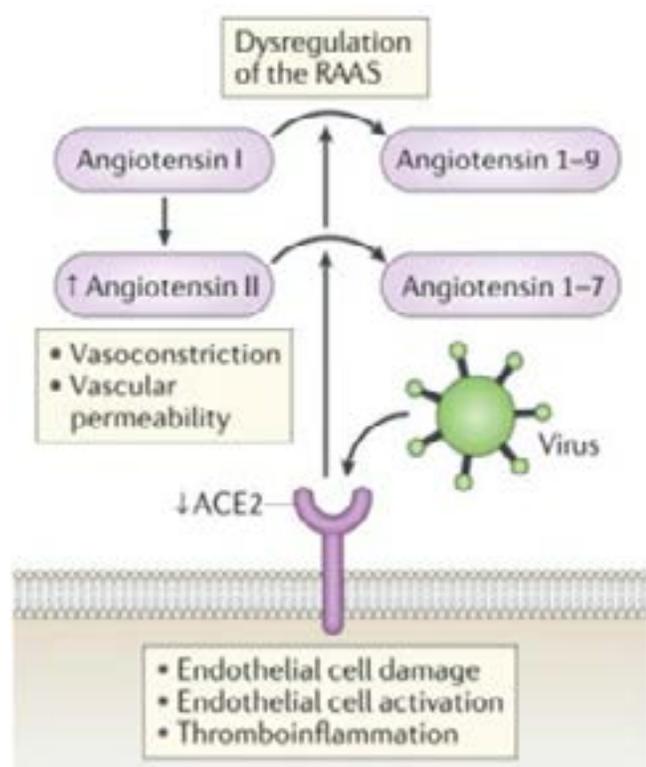


Figura 4. Desregulación de RAAS. Los efectos de la elevación de la concentración de Ang II en el organismo se visualizan como daño a células endoteliales, activación de células endoteliales y tromboinflamación, los cuales son causados por la unión de SARS-CoV-2 a ECA2. Extraída y modificada de Alon, 2020.

en la deficiencia de vit D⁴⁹. El déficit de vit D en Chile es más severo en hombres que en mujeres y puede aumentar en los meses de invierno⁵⁰. En relación con COVID-19, las deficiencias por región no han mostrado diferencias significativas hasta el momento⁵¹. En relación con esto, en un estudio con pacientes COVID-19 positivos se registró que de 63 pacientes hospitalizados el 96,8% que requirió ingreso a UCI presentaba déficit de vit D. Además, la letalidad era de

21% en pacientes con deficiencia de vit D, y del 3,1% para los pacientes con niveles normales de vit D⁵¹.

PATOGENIA DEL COVID-19

Como se mencionó anteriormente, el principal receptor del SARS-CoV-2 es la ECA2, enzima que tiene una función de regulación dentro del RAAS, el cual se ve claramente afectado en el cuadro que comprende el COVID-19^{34, 52}.

Unión a receptor ECA2

La unión viral a ECA2 conduce a un aumento en las concentraciones de Ang II, produciendo cambios en el organismo como vasoconstricción elevada, alteración de la presión arterial y un aumento de la permeabilidad vascular. Además, esta unión del virus al receptor puede provocar daño y activación de células endoteliales y tromboinflamación (fig. 4)^{34, 52}. Así mismo, esta unión viral puede producir una piroptosis en la célula huésped, generando la liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) como el ATP y el ADN¹¹. Debido a la menor acción de la ECA2 producto de la infección por SARS-COV-2, su efecto supresor sobre la enzima convertidora de angiotensina (ECA) disminuye, al igual que la conversión de Ang II a Ang 1-7, aumentando las concentraciones de Ang II. La ECA inhibe la producción de óxido nítrico, promueve la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la inflamación. Por su parte, la Ang II activa macrófagos derivando en una mayor producción de citoquinas proinflamatorias y ROS, generando una exacerbación de la respuesta inflamatoria y, además, un desequilibrio de NO/ROS. Cuando este estado persiste por un tiempo prolongado se genera estrés oxidativo y daño multiorgánico en diferentes tejidos⁵³.

Infección e Inflamación

El SARS-CoV-2 al ser un virus citopático produce la muerte de las células a las cuales infecta como parte de su ciclo reproductivo normal, alterando, la fisiología de las vías pulmonares inferiores¹¹. Las células epiteliales alveolares junto con los macrófagos reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y DAMPs por los receptores tipo toll 3, 7 y 8 (TLR 3, TLR 7 y TLR 8), activándose la respuesta inmune innata con la estimulación de producción de interferón tipo 1 (IFN-α e IFN-β), TNF-α e IL-6^{54, 55}. Luego hay una inflamación local que eleva las quimioquinas y citoquinas proinflamatorias como IL-6, IFN-γ, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP 1) y proteína 10 inducida por IFN-γ (CXCL10), las cuales atraen a monocitos y linfocitos T al sitio de la lesión. En el mayor porcentaje de los pacientes esta respuesta debería ser suficiente y capaz de contrarrestar los efectos del SARS-CoV-2. No obstante, en pacientes con COVID-19 grave hay una respuesta inmune deficiente, aumentando las citocinas proinflamatorias IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-17, MCP 1, CXCL10 y TNF-α, provocando una acumulación de células inmunitarias en los pulmones,

un aumento de las citoquinas proinflamatorias, daño de la estructura normal del órgano y una subsecuente tormenta de citoquinas, la cual puede migrar hacia otras zonas del

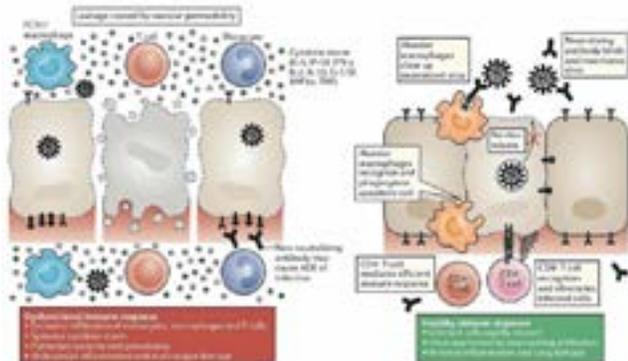


Figura 5. Respuesta inmune ante SARS-CoV-2. A la izquierda una respuesta deficiente por parte del organismo, con exceso de infiltración celular, tormenta de citocinas y diseminación viral. A la derecha se observa una respuesta inmune adecuada, en la cual se logra reclutar a los linfocitos TCD₄ y CD8 y una correcta fagocitosis de células infectadas. También se observa la acción neutralizante de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Extraída y modificada de Zirui, 2020.

organismo provocando daño tisular en corazón, hígado, páncreas y riñones, para eventualmente producir una falla multiorgánica^{11, 44}.

Presentación de antígenos y respuesta del huésped

Posteriormente, los macrófagos presentan antígenos por medio del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II) a los linfocitos T cooperadores (Th), desencadenando la respuesta inmune adaptativa, la que es responsable del control ante la infección viral. Los linfocitos Th se diferencian en Th1 y Th2, los primeros producen citoquinas proinflamatorias como IFN- γ e IL-2, estimulando linfocitos natural killer (NK) y citotóxicos para la apoptosis de células infectadas. Los Th2 producen IL-4 e IL-10 que, junto al IFN- γ , activan a los linfocitos B para la detección de antígenos virales (fig. 5)^{54, 55}. Producto de la infección pulmonar por SARS-CoV-2 ocurre descamación de neumocitos y formación de membrana hialina, característico del síndrome respiratorio agudo grave (SARS), junto a un infiltrado linfocitario, con mayor proporción de células Th17 CCR6+ (patrón de células proinflamatorias de TCD₄) y en menor cantidad células TCD₄ y TCD8. La importancia del aumento de Th17 es que inhibe linfocitos Th1 y Th2, que serían indispensables para el control y eliminación del virus al garantizar la inmunidad celular específica y la producción de anticuerpos neutralizantes, sumado a que Th17 desempeña un papel fundamental en la respuesta contra bacterias extracelulares y hongos, no así en organismos patógenos intracelulares como los virus, por lo que el huésped dejaría de ser inmunocompetente⁵⁴. Además, el aumento en la expresión de citoquinas aumenta la expresión y producción de ferritina. La ferritina tiene la

función dual de inducir la expresión de 2 tipos antagónicos de citoquinas, proinflamatorias y antiinflamatorias. El efecto pro o antiinflamatorio depende de la vía de activación y el contexto en que se active la ferritina, existiendo la hipótesis que para que los niveles de ferritina sean patogénicos requieren de un segundo estímulo, como lo es en este caso un proceso inflamatorio agudo, o bien, predisposición genética del huésped⁵⁴.

Entre las propiedades inmunomoduladoras de la ferritina, se encuentran el retraso y la modulación en la producción de anticuerpos de linfocitos B, así como la disminución de la fagocitosis, regulación de la granulomonocitopoyesis y un rol en el desarrollo de estados inflamatorios crónicos y fibrogénicos de distintos órganos. Un aumento en los valores de ferritina se asocia a pacientes con cuadros más severos de enfermedades subyacentes. Una hiperferritinemia severa se asocia a una mayor mortalidad, por lo que es esperable valores aumentados de ferritina en pacientes COVID-19 positivos con neumonía severa u otras formas clínicas de pacientes graves⁵⁴. La respuesta mediada por interferones tipo 1 produce el estado antiviral en las células del hospedero a través de distintos mecanismos, tales como, degradación del ARN viral, inhibición de síntesis de proteínas virales, inhibición del ensamblaje de viriones y una disminución del metabolismo celular⁵⁵. Entonces, se infiere que la evasión viral de la respuesta inmune está dada por la baja de los linfocitos TCD₄ y CD8, sumado al aumento de la forma Th17 que no tendría un rol importante en el control del virus y tiene efecto inhibitorio de Th1 y Th2, que son los principales encargados en la eliminación viral. Altos niveles de ferritina se asocian a una menor producción de anticuerpos de linfocitos B, disminuyendo la respuesta humoral.

Hipertensión Arterial

Debido a las altas tasas de comorbilidades presentes en la población, es importante explicar que les ocurre cuando son afectados por el virus. En las personas que padecen HTA hay una sobreactivación de RAAS y un aumento de ECA2, aumentando los receptores virales, esta enzima regula la conversión de Ang II a Ang 1-7⁵⁶. La Ang II actúa sobre dos receptores AT₁, un receptor que produce una cascada de inflamación, vasoconstricción y aterogénesis; y AT₂ (baja expresión en adultos sanos), que produce vasodilatación, disminución de la agregación plaquetaria y promoción de la acción de la insulina. La Ang 1-7 tiene efectos similares a la activación de AT₂⁵⁶. El exceso de Ang II produce vasoconstricción pulmonar, aumenta la permeabilidad y apoptosis de células epiteliales, pudiendo desencadenar un daño orgánico inflamatorio. Dichos efectos están mediados principalmente por la acción de la Ang II sobre receptores AT₁. Sumando a esto la cascada proinflamatoria y el aumento de la permeabilidad vascular, producida por la misma unión de la Ang II a receptores AT₁ en los pulmones, conducen a

una lesión pulmonar aguda y SDRA⁵⁶.

La HTA está asociada a factores inflamatorios y el desarrollo de esta podría producirse por una disfunción endotelial o por activación de RAAS. Este último se asocia a inflamación vascular con efectos nocivos en el sistema inmune, lo que aumenta las probabilidades de sufrir complicaciones ante una infección por SARS-CoV-2, por lo que es prudente entender la HTA como un predictor clínico de gravedad en aquellos pacientes COVID-19 positivo, siendo más evidente en pacientes mayores de 60 años. En los pacientes hipertensos que cursan un tratamiento farmacológico con IECA o ARA-II se encontrarán niveles de ECA2 aumentados, por ende, existirá una mayor cantidad de sitios de unión entre receptor y virión. Si bien, podría parecer un enfoque razonable suspender el tratamiento farmacológico de manera preventiva ante una infección por SARS-CoV-2, esto podría resultar en una mayor probabilidad de que el paciente curse un cuadro grave de COVID-19⁵⁷.

Diabetes Mellitus

En pacientes que padecen DM sin manejo de la enfermedad, aumenta la posibilidad de evolución a un caso grave de COVID-19. En estos pacientes existe una inflamación crónica de bajo grado que contribuye a la susceptibilidad ante el SARS-CoV-2 y, además, aumenta la expresión de receptores para el virus. Hay dos vías que conducen a la generación de una tormenta de citoquinas en estos pacientes, por un lado, una respuesta inmune alterada, actividad fagocitaria deteriorada y citoquinas desreguladas. Por otro lado, se asocia frecuentemente con la desregulación metabólica de la glucosa, que lleva a una falla metabólica y energética del paciente. En relación con el sistema inmune, estos pacientes poseen un retardo en la inmunidad adaptativa. Los linfocitos TCD8, Th1 y Th17 están aumentados y, por el contrario, los linfocitos Th2 y TCD4 disminuyen. Cabe destacar que el porcentaje de relación CD4/CD8, IL-6 e IL-10 están aumentadas en los pacientes con DM, versus pacientes sin DM, lo cual permite inferir el posible origen de la respuesta inflamatoria exacerbada en pacientes con COVID-19 e hiperglicemia. Además, la DM retrasa la activación de linfocitos B. Cabe señalar que en pacientes con DM tipo 2 controlada se ha evidenciado una reducción significativa del riesgo de mortalidad tras la infección por SARS-COV-2, esto puede deberse en parte al uso de hipoglicemiantes como metformina e insulina, sin embargo, faltan estudios clínicos concluyentes para asegurar esto último^{58, 59, 60}.

Obesidad

En pacientes con obesidad en estado basal tienen una mayor concentración de citocinas proinflamatorias como TNF- α , MCP-1 e IL-6, producidas principalmente por el tejido adiposo visceral y subcutáneo que conduce a un defecto en la inmunidad innata⁶¹. Al respecto, se puede

correlacionar el COVID-19 en un paciente con obesidad y una dieta alta en fructosa con la expresión incrementada de citocinas tales como IL-1B, IL-6 y TNF- α , donde se ve incrementada su expresión debido a que esta dieta rica en fructosa desencadena la activación de la proteína de unión a los elementos de esteroides 2 (SERBP-2), una síntesis alterada de colesterol y de lípidos. La SERBP-2 promueve la síntesis de lípidos y colesterol, necesarios en la síntesis de triglicéridos y se encuentra altamente expresada en la forma severa de COVID-19, propiciando un estado proinflamatorio en el huésped mediante la tormenta de citoquinas⁴⁶. Un alto consumo de fructosa conduce a la acumulación de metabolitos como el colesterol o ácidos grasos, los que tienen la capacidad de cebar leucocitos y posiblemente células no inmunes como células epiteliales, endoteliales y adipocitos. Esto provoca una alteración de la inmunidad innata y conduce a un desarrollo de la memoria a largo plazo en las células, lo que potencia las respuestas inflamatorias cuando se encuentra con un patógeno como el SARS-CoV-2⁴⁶.

Finalmente, la muerte en pacientes con COVID-19 se debe principalmente a síndrome respiratorio agudo grave, lesiones pulmonares agudas y sepsis, las cuales son de características muy similares a las patologías del SARS-CoV y el MERS-CoV. También podría asociarse con una exacerbación en la producción de IL-6 causada por una hiperinflamación producida por el SARS-CoV-2^{53, 60}.

CONCLUSIONES

La pandemia por SARS-CoV-2 ha dejado millones de contagiados y muertos a la fecha, siendo fundamental difundir y educar respecto a las formas de transmisión y factores de riesgo de padecer COVID-19 para disminuir las tasas de contagio. Por ahora, la mejor estrategia sigue siendo la distancia social, el uso de mascarillas, lavado de manos y mantener buenos hábitos como ejercitarse y tener una dieta balanceada, el manejo de comorbilidades en la población y la promoción y cumplimiento de los planes de la vacunación nacionales con el fin de lograr un descenso de los casos graves, disminución de hospitalizaciones y decesos. De ahí la importancia de alcanzar un mayor control de las enfermedades preexistentes, sobre todo en Chile donde los índices de sedentarismo y obesidad tienden al alza, lo cual se relaciona con el hecho de que pacientes con comorbilidades como HTA, DM u obesidad están mayormente vinculados a casos severos de COVID-19 en comparación a pacientes que no presentan este tipo de afecciones. Esto debido a que presentan una condición inflamatoria previa a la infección por SARS-CoV-2 que puede exacerbar el cuadro infeccioso mediante una tormenta de citoquinas que puede conducir a la muerte. Por otra parte, es crucial que se fomenten y continúen los estudios respecto al SARS-CoV-2, sus características, interacciones, vías de señalización y las posibles modificaciones epigenéticas en el virus y

hospedero, principalmente relacionadas a ECA2, ya que permitirá comprender de mejor manera el ciclo infeccioso, la respuesta inmune del hospedero y el desarrollo de la patogenia. También es relevante estudiar y dar a conocer las variantes circulantes a nivel mundial como la alfa, beta, gamma (antiguas variantes de preocupación), delta y ómicron, siendo esta última una variante de preocupación y la más prevalente actualmente según la OMS. Asimismo, es fundamental el estudio de las vacunas, sus esquemas a nivel internacional y su implicancia en relación con las variantes antes mencionadas, ya que ha mostrado ser una herramienta útil para el control de la pandemia, con una disminución en la incidencia de casos graves y hospitalizaciones por COVID-19. Todo esto invita a la comunidad científica-médica a generar estudios referentes a las secuelas que pueda dejar la infección por SARS-CoV-2 y los posibles tratamientos para su manejo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Feb 13; [cited 2021 Jan 4];92(1):492-494. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166760/> doi: 10.1002/jmv.25709
- INFORME EPIDEMIOLOGICO N°124 [Internet]. Santiago: Ministerio de salud de Chile; 2021 [cited 2021 Jun 1]. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/06/Informe-Epidemiolo%CC%81gico-126.pdf>
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2022 [cited 2022 Jun 10]. Available from: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAiAm-2BBhANEiwAe7eyFH_vYdcPloMzbi4d9Rjg8JT_2UF3owaZFz6nejyXGbv9nct4to-cYBoCUFIQAvD_BwE.
- Cifras Oficiales COVID-19 [Internet]. Santiago: Ministerio de salud de Chile; 2021 [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/>.
- INFORME EPIDEMIOLOGICO N°44 [Internet]. Santiago: Ministerio de salud de Chile; 2022 [cited 2022 Jun 10]. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/informe_vacuna_o8_o6_2022.pdf
- Li S, Ma F, Yokota T, Garcia G, Palermo A, Wang Y, et al. Metabolic reprogramming and epigenetic changes of vital organs in SARS-CoV-2 induced systemic toxicity. *JCI Insight* [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2021 Jan 6];6(2):1-18. Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/145027> doi: 10.1172/jci.insight.145027
- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020 Mar 29. [cited 2021 Jan 6]; 13(5): 667-673. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142680/> doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.019
- Vías de transmisión del virus de la COVID-19: repercusiones para las recomendaciones relativas a las precauciones en materia de prevención y control de las infecciones [Internet]. Ginebra: Organización mundial de la salud; 2020 [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
- RECOMENDACIONES CLÍNICAS BASADAS EN EVIDENCIA [Internet]. Santiago: Ministerio de salud de Chile; 2020 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/descripcion-y-epidemiologia/>.
- Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. Ginebra: Organización mundial de la salud; 2021 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses#:~:text=El%20tiempo%20que%20transcurre%20entre,entre%201%20y%2014%20d%C3%ADa>.
- Zirui M, Meng C, Rénia L, MacAry P, Ng L. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2021 Feb 12];20:363-374. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8#citeas> doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Transmisibilidad y períodos de incubación deOMICRON [Internet]. Santiago: Sociedad Chilena de Infectología; 27 de enero de 2020 [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://guiastematicas.bibliotecas.uc.cl/normasvancouver/enlinea/paginaweb>
- Sawalha A, Zhao M, Coity P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol*. [Internet]. 2020 Apr 8 [cited 2021 Jan 21];215(108410). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511654/> doi: 10.1016/j.clim.2020.108410
- Jaimes J, André N, Chappie J, Millet J, Whittaker G. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. *J Mol Biol*. [Internet]. 2020 Apr 19 [cited 2021 Jan 21];432(10):3309-3325. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320687/> doi: 10.1016/j.jmb.2020.04.009
- Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New Understanding Of The Damage Of SARS-Cov-2 Infection Outside The Respiratory System. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020 Apr 28. [cited 2021 Jan 20];127:110195. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220303875?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.biopha.2020.110195
- Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2020 May 31 [cited 2021 Jan 24];91(3): 330-338. Available from: <https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/2548> doi: 10.32641/rchped.v91i3.2548
- Chen B, Tian E, He B, Tian L., Han R, Wang S, et al. Overview Of Lethal Human Coronaviruses. *nat* [Internet]. 2020 Jun 10. [cited 2021 Jan 19];5(1):89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533062/> doi: 10.1038/s41392-020-0190-2
- Khalid T, Amar A, Khaliq S. Host Genetic And Epigenetic Factors In Determining Clinical Outcome Of Coronavirus Disease-2019. *Biomédica* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 12];36(COVID19-S2):175-184. Available from: <http://thebiomedicapk.com/articles/747.pdf>
- INFORME EPIDEMIOLOGICO N°189 [Internet]. Santiago: Ministerio de salud de Chile; 2022 [cited 2022 Jun 10]. Available from: chrome-extension://efaidnbmninnkpcjpcglcfindmkaj/https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Informe_Epidemiolo%CC%81gico-189_2.pdf
- Goswami P, Bartas M, Lexa M, Bohálová N, Volná A, Červeň J, et al. SARS-CoV-2 hot-spot mutations are significantly enriched

- within inverted repeats and CpG island loci. *Brief. Bioinform* [Internet]. 2020 Dec 21 [cited 2021 Jan 16];00(00):1-8. Available from: <https://academic.oup.com/bib/advance-article/doi/10.1093/bib/bbaa385/6042389>
21. Lu Y, Cai H, Lu M, Ma Y, Li A, Gao Y, et al. Porcine Epidemic Diarrhea Virus Deficient in RNA Cap Guanine-N-7 Methylation Is Attenuated and Induces Higher Type I and III Interferon Responses. *J Virol* [Internet]. 2020 Jul 30 [cited 2021 Jan 17];94(16). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32461321/> doi: 10.1128 / JVI.00447-20
22. Castillo A, Parra B, Tapia P, Lagos J, Arata L, Acevedo A, et al. Geographical Distribution Of Genetic Variants And Lineages Of SARS-Cov-2 In Chile. *Front. Public Health* [Internet]. 2020 Sep 22 [cited 2021 Jan 17];8:1-7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.562615/full> doi: 10.3389/fpubh.2020.562615
23. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. Ginebra: Organización mundial de la salud; 2021 [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
24. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022 [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
25. Khandia R, Singhal S, Alqahtani T, Amjad M, El-Shall N, Nainu F, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant, salient features, high global health concerns and strategies to counter it amid ongoing COVID-19 pandemic. *Environ Res* [Internet]. 2022 Jan 29 [cited 2022 Jun 10];209: 112816. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8798788/>
26. Ferré V, Peiffer-Smadja N, Visseaux B, Descamps D, Ghosn J, Charpentier C. Omicron SARS-CoV-2 variant: What we know and what we don't. *Anaesth Crit Care Pain Med* [Internet]. 2021 Dec 10 [cited 2022 Jun 10];41(4):100998. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8660660/>
27. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2021 Jan 19];S1684-1182(20):30082-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265180/> doi: 10.1016 / j.jmii.2020.03.022
28. Tortorici M, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res* [Internet]. 2019 Aug 22 [cited 2021 Jan 21];105:93-116. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522710/> doi: 10.1016 / bs.aivir.2019.08.002
29. Fehr A, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2015 Feb 12 [cited 2021 Jan 23];1282:1-23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369385/> doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1
30. Bader M, Alenina N, Young D, Santos RAS, Touyz RM. The Meaning of Mas. *Hypertension* [Internet]. 2018 Sep 24 [cited 2021 Jan 22];72(5):1072-1075. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10918> doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10918>
31. Crimi E, Benincasa G, Figueroa N, Galdiero M, Napoli C. Epigenetic Susceptibility To Severe Respiratory Viral Infections And Its Therapeutic Implications. A Narrative Review. *Hno. J Anaesth* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2021 Jan 23];125(6):1002-1017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7438995/> doi: 10.1016/ j.bja.2020.06.060
32. Ragia G, Manolopoulos V. Inhibition of SARS-CoV-2 entry through the ACE2/TMPRSS2 pathway: a promising approach for uncovering early COVID-19 drug therapies. *Eur. J. Clin. Pharmacol* [Internet]. 2020 Jul 21 [cited 2021 Jan 25];76:1623-1630. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fsoo228-020-02963-4> doi: <https://doi.org/10.1007/soo228-020-02963-4>
33. Castillo A, Parra B, Tapia P, Acevedo A, Lagos J, Andrade W, et al. Phylogenetic analysis of the first four SARS-CoV-2 cases in Chile. *J. Med Virol.* [Internet]. 2020 Mar 29 [cited 2021 Jan 25];92(9):1562-1566. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25797> doi: 10.1002/jmv.25797
34. Abarca B, Vargas J, García J. Caracterización patogénica, clínica y diagnóstico de la pandemia por SARS-CoV-2. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2020 Jun. [cited 2020 Jan 28];37(3):265-275. Available from: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/750/421>
35. Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res.* [Internet]. 2020 Mar 16 [cited 2021 Jan 29]; 24:91-98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540?via%3Dihub> doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
36. Meng B, Abdullahi A, Ferreira I, Goonawardane N, Saito A, Kimura I, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Jun 10];603:706-714. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04474-x> (30)
37. Zhao H, Lu L, Peng Z, Chen L, Meng X, Zhang C, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant shows less efficient replication and fusion activity when compared with Delta variant in TMPRSS2-expressed cells. *Emerg. microbes & infect.* [Internet]. 2022 Jan 19 [cited 2022 Jun 10];11(1):277-283. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2021.2023329> (31)
38. Pastrian G. Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and immune. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2020 Sept [cited 2021 Jan 28]; 14(3):331-337. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So718-381X2020000300331 Doi: 10.4067/So718-381X2020000300331
39. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2021 Jan 29];10(2):102-108. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104082/> doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
40. Atlante S, Mongelli A, Barbi V, Martelli F, Farsetti A, Gaetano C. The epigenetic implication in coronavirus infection and therapy. *Clin Epigenet.* [Internet]. 2020 Oct 21. [cited 2021 Jan 29];12(1):156. Available from: <https://clincalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-020-00946-x#citeas> doi:10.1186/s13148-020-00946-x
41. Pruumboom L. Methylation Pathways and SARS-CoV-2 Lung Infiltration and Cell Membrane-Virus Fusion Are Both Subject to Epigenetics. *Front Cell Infect Microbiol.* [Internet]. 2020 May 26. [Cited 2021 Jan 29]; 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265211/> Doi: 10.3389/fcimb.2020.00290
42. Olmos C, Cepeda J, Zenteno D. NUEVO CORONAVIRUS (COVID-19) EN POBLACIÓN GENERAL Y PEDIÁTRICA: UNA REVISIÓN EPIDEMIOLOGICA. CHILE 2020. *Neumol Pediatr.* [Internet]. 2020 may 10 [cited 2021 Jan 30];15(2):293-300. Available from: <https://>

- www.neumologia-pediatria.cl/index.php/NP/article/view/60 doi: <https://doi.org/10.51451/np.v15i2.60>
43. Chlamydas S, Papavassiliou A, Piperi C. Epigenetic mechanisms regulating COVID-19 infection. *Epigenetics*. [Internet]. 2020 Jul 19 [cited 2021 Jan 31];16(3):263-270. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15592294.2020.1796896> doi: 10.1080/15592294.2020.1796896
44. Plasencia T, Rodríguez R, Almaguer L. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 31];19(SUPL.):e3389. Available from: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3389>
45. Pacheco E, Ferreyro F, Ceballos A. COVID-19, diabetes, obesidad e hipertensión arterial: 60 días de pandemia en México. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2021 Feb 2];7:68-79. Available from: https://www.revistadeendocrinologia.com/frame_esp.php?id=173# doi: 10.24875/RME.20000042
46. Sohrobi Y, Reinecke H, Godfrey R. Altered Cholesterol and Lipid Synthesis Mediates Hyperinflammation in COVID-19. *Trends Endocrinol. Metab*. [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Feb 2];32(3):132-134. Available from: [https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(21\)00001-1](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(21)00001-1) doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.01.001>
47. Lee S, Son K, Han C, Jung J, Park S. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 11 [cited 2021 Feb 3];10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-77791-8#citeas> doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77791-8>
48. Mansur J, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler*. [Internet]. 2020 May 29. [Cited 2021 Feb 3]; 32(6): 267–277. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256522/> Doi: 10.1016/j.arteri.2020.05.003
49. Leiva C, Borzutzky A, Le Roy C, Rojas L. Deficiencia de vitamina D: propuesta de modelo chileno para una política nacional de fortificación alimentaria. *Centro de políticas públicas* [Internet]. 2020 Jul [cited 2021 Feb 12];15(124):1-18. Available from: <https://politicaspUBLICAS.uc.cl/wp-content/uploads/2020/07/Paper-N%C2%BA-124.pdf>
50. Vallejo M, Blümel J, Arteaga E, Aedo S, Tapia V, Araos A, et al. Gender differences in the prevalence of vitamin D deficiency in a southern Latin American country: a pilot study. *Climacteric* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 Feb 13];23(4):410-416. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367772/> doi: 10.1080/13697137.2020.1752171
51. Jain A, Chaurasia R, Singh N, Mahor S, Narain S. Analysis off vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep*. [Internet]. 2020 Nov. 19. [cited 2021 Feb 11];10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-77093-z#citeas> doi: 10.1038/s41598-020-77093-
52. Alon R, Sportiello M, Kozlovski S, Kumar A, Reilly E, Zarbock A et al. Leukocyte trafficking to the lungs and beyond: lessons from influenza for COVID-19. *Nat Rev Immunol*. [Internet]. 2020 Nov 19. [Cited Feb 16];21, 49–64. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-00470-2> Doi: 10.1038/s41577-020-00470-2
53. Fang W, Jiang J, Su L, Shu T, Liu H, Lai S, et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Free Radic. Biol. Med*. [Internet]. 2020 Dec 22 [cited 2021 Feb 20];163:153-162. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584920316713?via%3Dihub> doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.008>
54. Reyes E. Inmunopatogenia en la evolución del paciente grave por la COVID-19. *Rev electron Zoilo* [Internet]. 2020 May 12 [cited 2021 Feb 20];45(3). Available from: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2274>
55. Espinosa F. Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 20];41(1):42-50. Available from: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/2070/1195> doi:<http://dx.doi.org/10.18233/APM41No4S1ppS42-S502070>
56. Ingraham N, Barakat A, Reilkoff R, Bezdicek T, Schacker T, Chipman, J, et al. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV axis: a comprehensive review. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2021 Feb 21];56(1). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/56/1/2000912> doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00912-2020>
57. Céspedes M, Bell J, Romero D, Ferrales N. La COVID-19 en personas hipertensas. *MEDISAN* [Internet]. 2020 jun 14 [cited 2021 Feb 22];24(3):501-514. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000300501
58. Mozafaria N, Azadib S, Mehdi-Alamdarloua S, Ashrafia H, Azadia A. Inflammation: A bridge between diabetes and COVID-19, and possible management with sitagliptin. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Feb 24];143:110111. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987720313128?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.mehy.2020.110111
59. Miller L, Bhattacharyya R, Miller A. Diabetes mellitus increases the risk of hospital mortality in patients with Covid-19: Systematic review with meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2021 Feb 26];99(40):e22439. Available from:https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/10020/Diabetes_mellitus_increases_the_risk_of_hospital.48.aspx doi: 10.1097/MD.00000000000022439
60. Zheng M, Wang X, Guo H, Fan Y, Song Z, Lu Z, et al. The Cytokine Profiles and Immune Response Are Increased in COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* [Internet]. 2021 Jan 2 [cited 2021 Feb 27]; 2021:9526701. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2021/9526701/> doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9526701>
61. Luzi L, Radaelli M. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol* [Internet]. 2020 Apr 5 [cited Feb 28]; 57(6):759-764. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7130453/> doi: 10.1007/s00592-020-01522-8