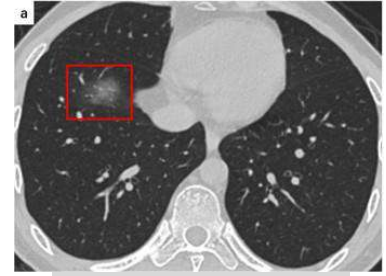


# FISIOPATOLOGÍA DE LA IMAGEN EN LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2



Luis Alberto Hinojosa Izaguirre,<sup>1</sup> César Augusto Ramírez Cotrina.<sup>2,3</sup>

## RESUMEN

COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) es una zoonosis multisistémica ocasionada por SARS-CoV-2 (Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo, de tipo 2), se reportó por primera vez en la ciudad de Wuhan (China) en diciembre del 2019, siendo declarada pandemia por la OMS (Organización Mundial de la Salud) en marzo del 2020. Actualmente ocasiona un impacto significativo en la salud pública y la economía global, constituyéndose en un hito trascendental para la historia de la medicina y la humanidad.

A nivel alveolar, SARS-CoV-2 se une al neumocito tipo II a través de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA 2), acoplamiento que desencadena el denominado síndrome de liberación de citoquinas, respuesta inflamatoria sostenida y exagerada a una noxa externa, expresada clínicamente en compromiso pulmonar y multisistémico.

La fisiopatología de la imagen sustentada en el conocimiento de la expresión del daño histopatológico ocasionado por el virus y la respuesta inflamatoria antiviral no regulada, es fundamental para la correcta interpretación diagnóstica de los hallazgos radiográficos y tomográficos en COVID-19. El presente artículo de revisión tiene por objetivo obtener información médica relevante respecto a la génesis de la imagen a nivel pulmonar, principal órgano diana en la infección por SARS-CoV-2.

**PALABRAS CLAVE:** SARS-CoV-2, COVID-19, Fisiopatología, Radiología

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Luis Alberto Hinojosa Izaguirre, César Augusto Ramírez Cotrina.. Fisiopatología de la imagen en la infección por SARS-CoV-2. Rev Per Radiol. 2020; 20: 16-29.

## CORRESPONDENCIA

César Augusto Ramírez Cotrina  
cesar.ramirez@upch.pe

1. Residente de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.
2. Jefe del Departamento de Radiología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.
3. Coordinador de Residentes de Radiología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

## PHYSIOPATHOLOGY OF THE IMAGE IN SARS-CoV-2 INFECTION

Luis Alberto Hinostroza Izaguirre, César Augusto Ramírez Cotrina.

### ABSTRACT

COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) is a multisystemic zoonosis caused by SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, type 2) first reported in the city of Wuhan (China) in December 2019 and declared a pandemic by the WHO (World Health Organization) in March 2020. It currently causes a significant impact on public health and the global economy, becoming a major milestone in the history of medicine and humanity.

On an alveolar level, SARS-CoV-2 is linked to pneumocyte type II through the angiotensin converting enzyme type 2 (ACE 2), a link that triggers the so-called cytokine release syndrome, a sustained and exaggerated inflammatory response to an external noxa, expressed clinically in pulmonary and multisystemic involvement.

The physiopathology of the image based on the knowledge of the expression of histopathological damage caused by the virus and the unregulated antiviral inflammatory response, is crucial for the correct diagnostic interpretation of radiographic and tomographic findings in COVID-19. This review article aims to obtain relevant medical information regarding the genesis of imaging on a pulmonary level, a main target organ in SARS-CoV-2 infection.

**KEY WORDS:** SARS-CoV-2, COVID-19, Physiopathology, Radiology.

## INTRODUCCIÓN

La etiología viral es la causa más frecuente de infecciones respiratorias agudas, a través de su efecto citopático intrínseco, tienen la capacidad de generar daño celular directo: lisis celular o inhibición de la síntesis de ARN, proteínas y ADN de la célula huésped, ocasionando cambios a nivel epitelial e intersticial, con tres niveles de expresión histopatológica: traqueobronquitis, bronquiolitis y neumonía<sup>(1,2,3)</sup>.

En la radiografía de tórax la traqueobronquitis rara vez produce anomalías en la etapa aguda, sin embargo, la lesión de la mucosa puede presentar bronquiectasias secuenciales, mientras que en la bronquiolitis produce hiperinsuflación y opacidades nodulares mal definidas<sup>(4,5)</sup>. En la neumonía viral los hallazgos consisten en tenues opacidades irregulares asociadas o no a consolidación, además de opacidades reticulares, mientras que en la

tomografía computarizada (TC) se evidencia opacidad en vidrio esmerilado (Ground Glass opacity: GGO), consolidación segmentaria, nódulos centrolobulillares y engrosamiento de los septos interlobulillares<sup>(3)</sup>. Pavia y col. sugirió que la consolidación asociada a niveles elevados de marcadores inflamatorios incrementa la probabilidad de coinfección bacteriana<sup>(6)</sup>.

A la fecha se han registrado treinta y nueve especies de coronavirus que afectan aves, mamíferos, reptiles y anfibios. Antes del origen de la pandemia por COVID-19, se conocía que solo seis de estas especies, ocasionaban enfermedad en el ser humano, siendo relevantes el SARS-CoV responsable del SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) en Guangdong, China (Noviembre, 2002) y el MERS-CoV agente etiológico del MERS (Middle East Respiratory Syndrome) en Arabia Saudita (Setiembre, 2012)<sup>(7,8,9)</sup>. Ambos virus tienen como reservorio al murciélago, con transmisión al ser humano a través de la civeta de las palmeras (SARS) y camélidos (MERS)<sup>(10,11,12)</sup>.

Ambas zoonosis han servido de modelo para obtener información valiosa respecto a la etiología, fisiopatología, diagnóstico, terapéutica y otras áreas del conocimiento de COVID-19, cuya transmisión al ser humano se fundamenta en dos hipótesis: directa desde un reservorio natural (murciélagos) o indirecta a través de un huésped intermediario (pangolines). Ambas teorías se basan en la similitud genética entre SARS-CoV-2 y los coronavirus hallados en dichas especies<sup>(13,14)</sup>.

## METODOLOGÍA

La recolección de la información para el presente artículo se fundamentó en datos obtenidos de las siguientes fuentes de información científica: Pubmed, Medline, Scielo, Scopus, Redalyc.

## LOBULILLO PULMONAR SECUNDARIO y SARS-CoV-2

El lobulillo pulmonar secundario (LPS) es la unidad anatómica funcional más pequeña del pulmón. Histológicamente se muestra rodeada por septos, tiene morfología poliédrica, diámetro entre 10 y 25mm, aloja entre tres y seis bronquiolos terminales, así como entre tres y treinta acinos pulmonares.<sup>(15,16)</sup> (Figura 1).

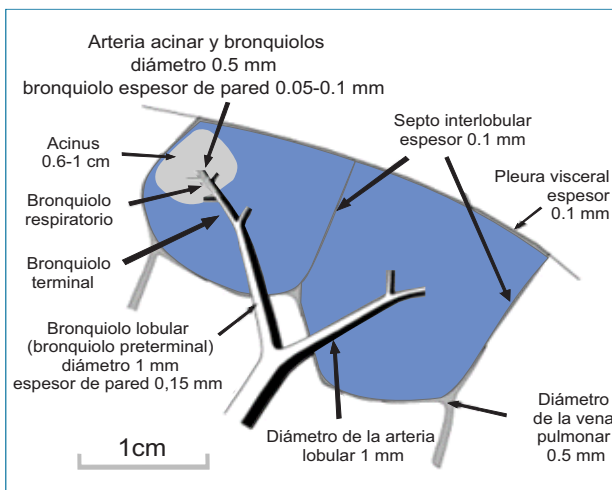


FIGURA 1. Representación gráfica del Lobulillo Pulmonar secundario<sup>(16)</sup>.

SARS-CoV-2 es un betacoronavirus de ARN monocatenario, diámetro entre 50-200 nm, morfología esférica, pared rodeada de glicoproteínas

en espiga (Proteína S) comprendida por dos subunidades: S1 y S2, le dan la apariencia característica de “corona solar”<sup>(17,18)</sup> (Figura 2).

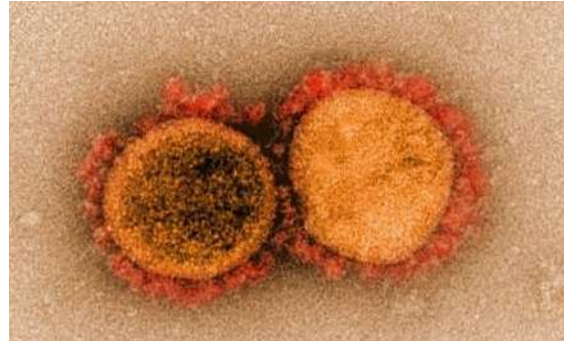


FIGURA 2. Microscopia electrónica de transmisión del SARS-CoV-2<sup>(18)</sup>.

## IMUNOPATOGENIA DE INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 Y SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

SARS-CoV-2 se acopla al receptor ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina de tipo 2) hallado principalmente en las células epiteliales de las vías respiratorias, células epiteliales alveolares, células endoteliales vasculares y macrófagos alveolares<sup>(19,20,21)</sup>. Posterior a la fusión de membrana se libera el ARN viral al citoplasma del huésped, dando paso al complejo replicación-transcripción, ensamblaje y envoltura en vesículas a las partículas virales, liberando al virus para infectar más células<sup>(22)</sup>. SARS-CoV-2 genera eventos inflamatorios a nivel del epitelio alveolar, además de dos escenarios de respuesta inmune: disfuncional o no regulada y funcional o regulada, según lo detalla Tay y col.<sup>(23)</sup> (Figura 3).

En el contexto de COVID-19, Los pacientes mayores de 60 años o aquellos con evidencia de comorbilidad, generan en respuesta a la noxa viral un estado de hiperinflamación sistémica denominado: síndrome de liberación de citoquinas (SCL), reacción inflamatoria exagerada y sostenida a diversos agentes externos, la cual condiciona compromiso pulmonar potencialmente mortal, denominado: síndrome de dificultad respiratoria aguda severa (SDRA), además de falla multiorgánica<sup>(24,25,26)</sup> (Figura 4).

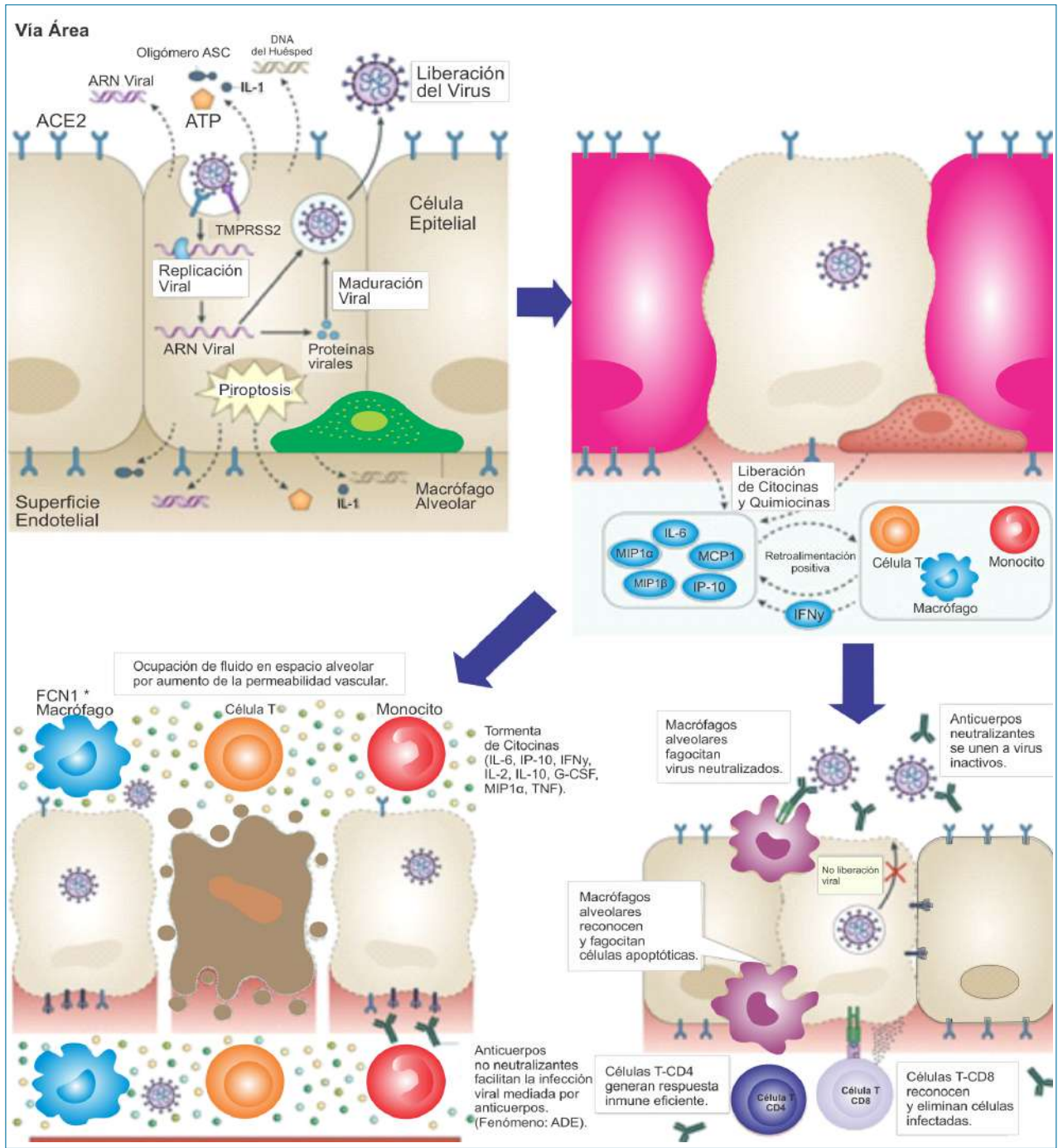


Figura 3. Inmunopatogenia de la infección por SARS-CoV-2<sup>(23)</sup>.

**Gráfico Superior Izquierdo.** SARS-CoV-2 induce piroptosis en las células epiteliales que conforman la vía aérea. La piroptosis es una forma muerte celular programada altamente inflamatoria común en los virus citopáticos.

**Gráfico Superior Derecho.** Células epiteliales y macrófagos producen citoquinas proinflamatorias que atraen hacia el sitio de infección a mayor cantidad de monocitos, macrófagos y células T, generando retroalimentación proinflamatoria.

**Gráfico Inferior Izquierdo.** Infiltración celular pulmonar, con sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y presencia de anticuerpos no neutralizantes producidos por linfocitos B.

**Gráfico Inferior Derecho.** Linfocitos T específicos contra el virus eliminan las células infectadas y los anticuerpos neutralizantes bloquean la infección viral, macrófagos alveolares eliminan mediante fagocitosis células apoptóticas y agentes virales.

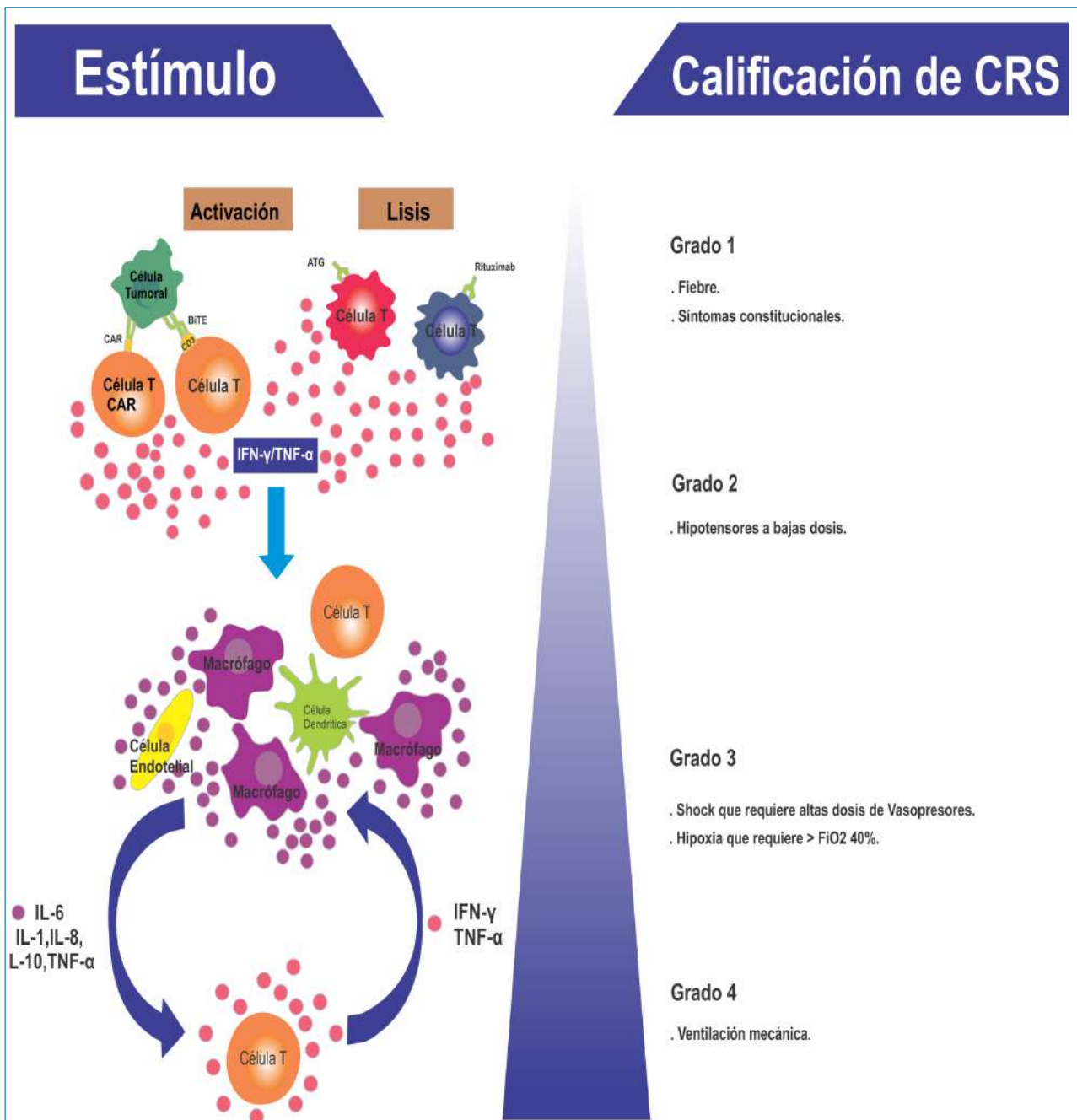


Figura 4. Génesis y grados clínicos del SLC.

La activación de células T o lisis de células inmunitarias, inducen liberación de IFN-γ y/o TNF-α, generando activación celular con liberación de citoquinas proinflamatorias, la cual condiciona retroalimentación positiva a mayor cantidad de células inmunes<sup>(26)</sup>.

### HISTOPATOLOGÍA DEL COMPROMISO PULMONAR EN COVID-19.

El SDRA consta de tres fases evolutivas<sup>(27,28)</sup>:

- Fase exudativa, caracterizada por DAD e injuria endotelial con pérdida de la función de barrera que origina edema alveolar e intersticial.
- Fase proliferativa, con expansión, diferenciación y proliferación de fibroblastos neumocitos tipo I y neumocitos tipo II respectivamente.
- Fase fibrótica, consiste en daño extenso de la membrana basal e inadecuada reepitelización, que conduce al desarrollo de fibrosis intersticial e intraalveolar.

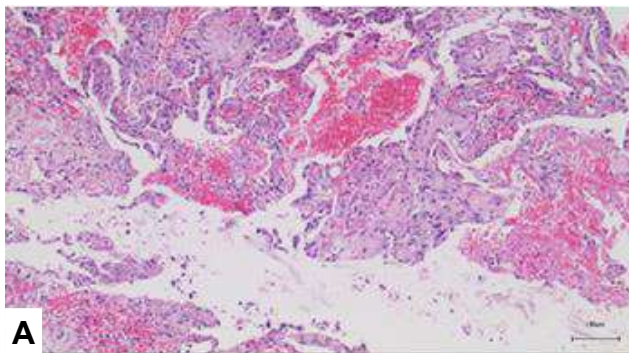
Los casos críticos de infección por SARS-COV-2 cursan con SDRA<sup>(29)</sup>:

- Fase exudativa: membranas hialinas, descamación de neumocitos, exudados celulares o proteináceos, hemorragia alveolar y necrosis fibrinoide de vasos pequeños.
- Fase proliferativa: presencia de fibroblastos a nivel intersticial e intraalveolar, infiltración linfocítica, hiperplasia de neumocitos tipo II y depósitos de fibrina.

- Fase fibrótica, definida como fibrosis colágena densa asociada a remodelación de la arquitectura pulmonar, aún no se informan hallazgos contundentes en COVID-19.

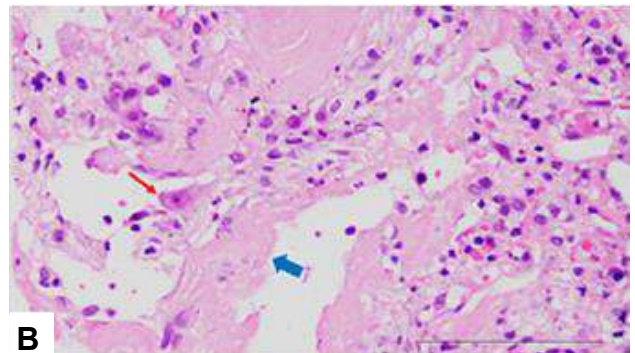
Es importante remarcar que cada una de estas fases tiene correlato en la imagen radiológica, principalmente en la tomografía, desde aproximadamente el cuarto día del inicio de los síntomas, por ello su importancia para el diagnóstico y seguimiento, siempre dentro del contexto clínico de la enfermedad.

**Figura 5.** Cambios histopatológicos del tejido pulmonar en SDRA por COVID-19 según Yao y col.<sup>(30)</sup> Tinción Hematoxilina-Eosina (H-E, 100x).



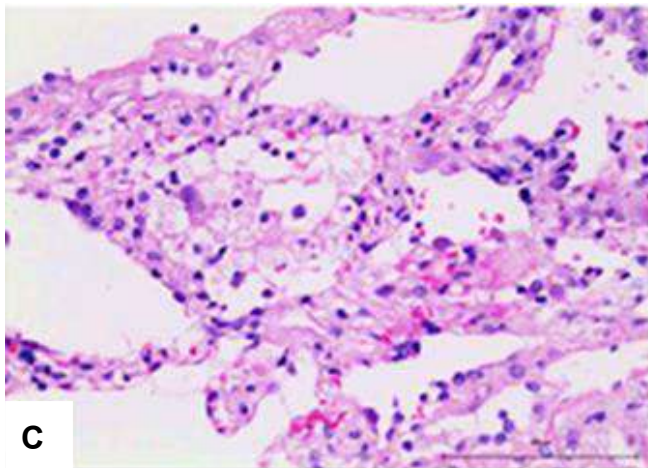
**A**

A: Inflamación exudativa del tejido pulmonar, fibrosis y hemorragia focal.



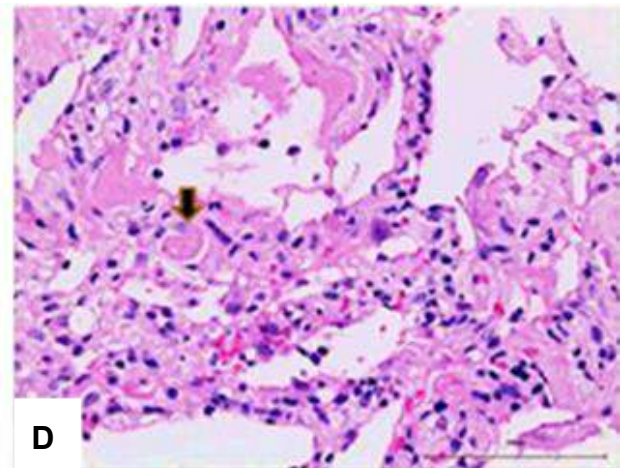
**B**

B: Células epiteliales alveolares (flecha roja) y (flecha azul) membrana hialina.



**C**

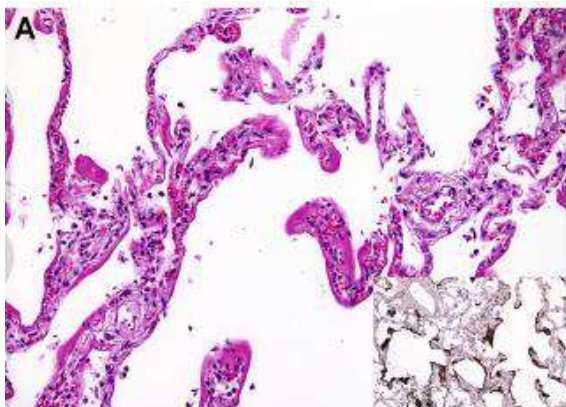
C: Exudados intraalveolares.



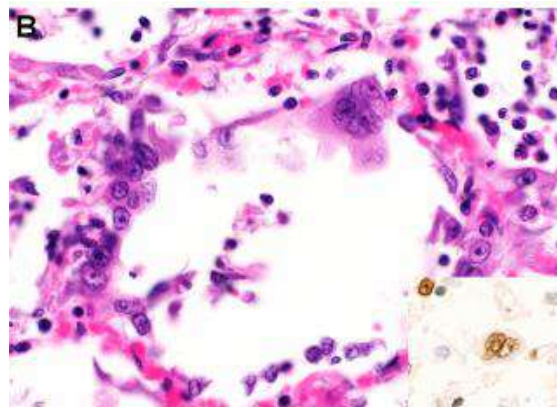
**D**

D: Microtrombo en el capilar alveolar (flecha negra).

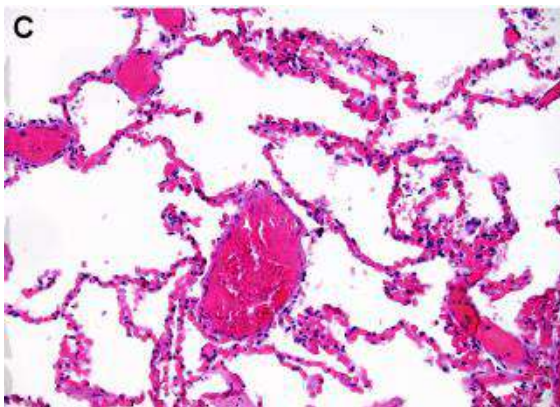
**Figura 6.** Cambios histopatológicos del tejido pulmonar en SDRA por COVID-19 según Menter y col.<sup>(31)</sup>



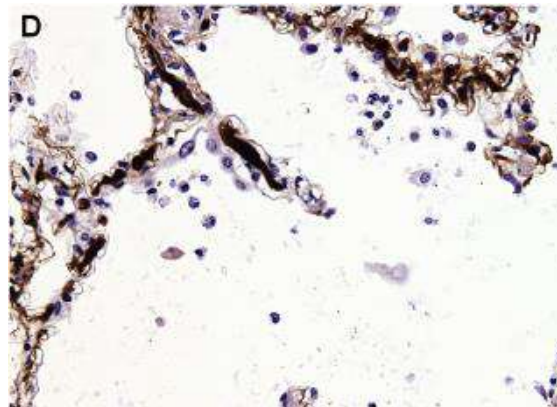
**A.** DAD: membranas hialinas y congestión capilar (H-E, 200x).



**B.** Células sincitiales compuestas por neumocitos tipo 2 (H-E, 400x).



**C.** Congestión capilar severa sin DAD (H-E, 200x).

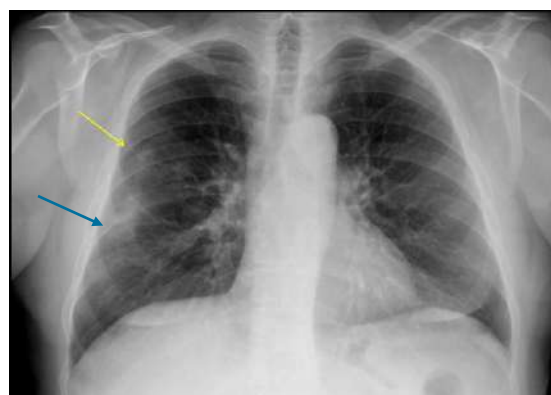


**D.** Microtrombos en capilares alveolares (Inmunohistoquímica para fibrina, 360x).

### HALLAZGOS RADIOLÓGICOS COMO EXPRESIÓN DE LOS CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Los exámenes radiológicos son de gran importancia para el diagnóstico, manejo y seguimiento de COVID-19. Debido a su baja sensibilidad (60 - 70%), la radiografía de tórax puede demostrar hallazgos normales en la etapa temprana de la enfermedad, sin evidenciar lesiones precoces sugestivas de infección viral<sup>(32)</sup>; sin embargo, en el contexto sanitario actual se constituye como el examen de elección para los casos de sospecha clínica de neumonía por SARS-CoV-2.

Al respecto, Catalá y col. describen los siguientes hallazgos compatibles o sugestivos de COVID-19 en la radiografía de tórax: opacidad focal, tenue opacidad focal, opacidad difusa, patrón intersticial focal o difuso y patrón alveolo-intersticial focal o difuso<sup>(33)</sup>. (Figura 7,8,9).



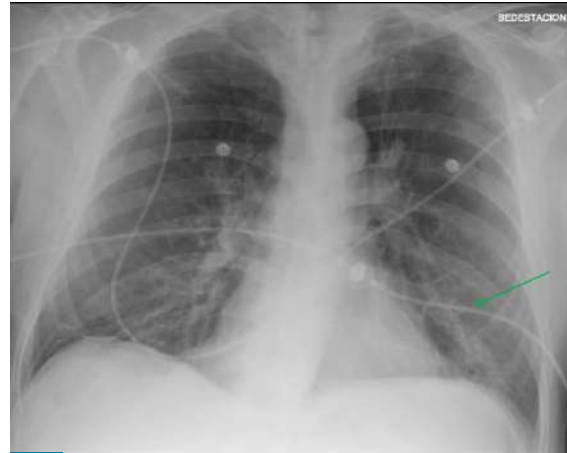
**Figura 7.** Radiografía de Tórax PA en paciente con infección por SARS-CoV-2.

Opacidad focal periférica subpleural (flecha celeste) y tenue opacidad focal periférica (flecha amarilla), ambas lesiones de morfología irregular localizadas en el tercio medio del campo pulmonar derecho.<sup>(33)</sup>

**Figura 8.** Radiografía de Tórax en paciente con infección por SARS-CoV-2.<sup>(33)</sup>

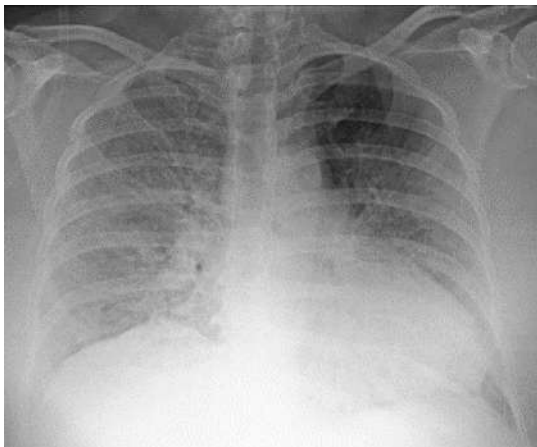


**Figura 8A.** Proyección PA muestra opacidad difusa basal (flecha amarilla) en tercio inferior del campo pulmonar derecho.

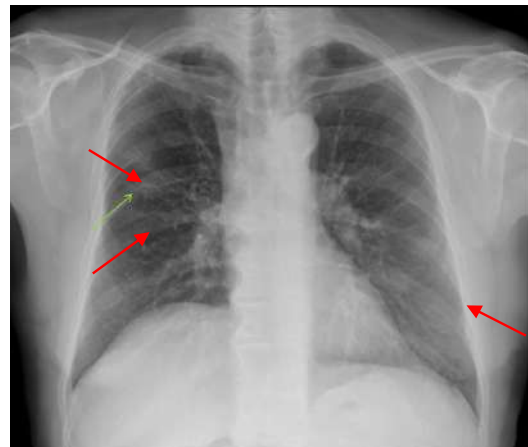


**Figura 8B.** Proyección AP muestra patrón intersticial focal basal (flecha verde) en tercio inferior del campo pulmonar izquierdo.

**Figura 9.** Radiografía de Tórax en paciente con infección por SARS-CoV-2.<sup>(33)</sup>



**Figura 9A.** Proyección AP muestra patrón intersticial difuso bilateral.



**Figura 9B.** Proyección AP muestra patrón alveolo intersticial formado por opacidades focales periféricas y patrón intersticial en ambos campos pulmonares.

La Tomografía Computarizada (TC) de tórax, gracias a su elevada sensibilidad (96%) en COVID-19, resulta importante para el diagnóstico, monitoreo, estudio de la progresión y valoración de la eficacia terapéutica. Los signos tomográficos más frecuentes son: GGO, consolidación pulmonar, patrón intersticial de tipo reticular y patrón en empedrado loco (crazy paving)<sup>(34,35)</sup>. Cabe destacar que la expresión de los patrones de las imágenes, varían según el periodo o la severidad de la enfermedad<sup>(36,37,38,39)</sup>.

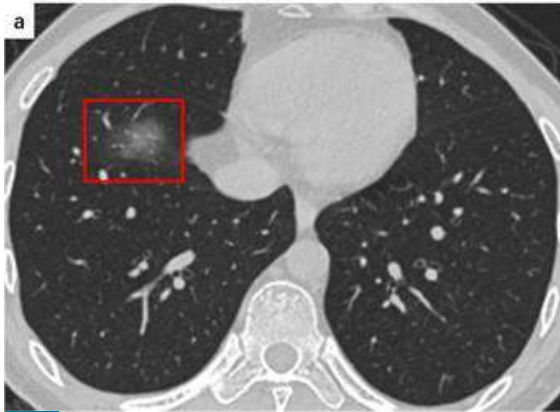
### OPACIDAD EN VIDRIO ESMERILADO (GGO)

La opacidad en “vidrio esmerilado” consiste en el discreto incremento de la atenuación o densidad del

parénquima pulmonar con preservación de los márgenes o contornos bronquiales y vasculares. Es originada por el desplazamiento parcial del aire debido al llenado incipiente de los espacios alveolares y/o por la presencia de fluido que condiciona engrosamiento intersticial intralobulillar<sup>(40)</sup>. Desde el punto de vista radiográfico, GGO se expresa como tenue opacidad focal y difusa, mientras que en la TC constituye el hallazgo más precoz y común (tasa de ocurrencia de hasta 98%) con distribución periférica/subpleural y localización uni o bilateral, además puede estar asociada a la presencia de consolidación y/o engrosamiento septal interlobulillar<sup>(41,42,43)</sup> (**Figura 10**).



**Figura 10.** TC de tórax sin contraste en plano axial en COVID-19.

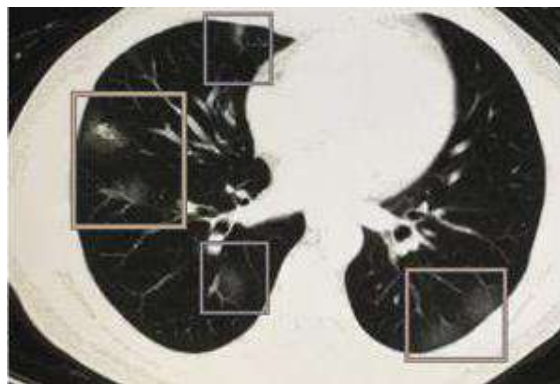


**Figura 10A.** GGO unifocal de morfología circular localizado en el segmento basal medial del lóbulo inferior derecho (cuadro rojo)<sup>(39)</sup>.

**Figura 11.** TC de tórax sin contraste en plano axial en COVID-19.



**Figura 11A.** Consolidación subpleural en el segmento posterior del lóbulo superior derecho (cuadro rojo)<sup>(39)</sup>.



**Figura 10B.** GGO multifocal, de morfología irregular con distribución periférica y localización bilateral, a predominio de lado derecho (cuadros grises)<sup>(44)</sup>.



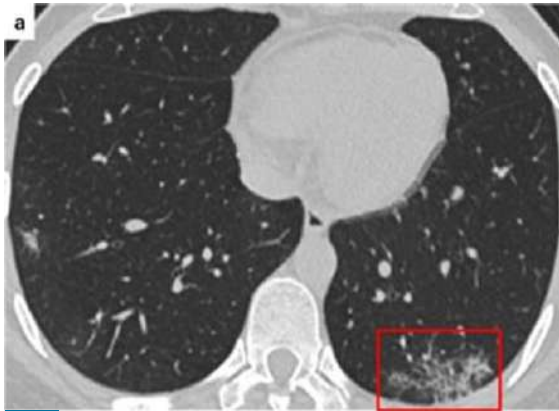
**Figura 11B.** Consolidación bilateral en el segmento medial del lóbulo medio derecho y en el segmento lingular superior del lóbulo superior izquierdo (flechas rojas)<sup>(32)</sup>.

## CONSOLIDACIÓN

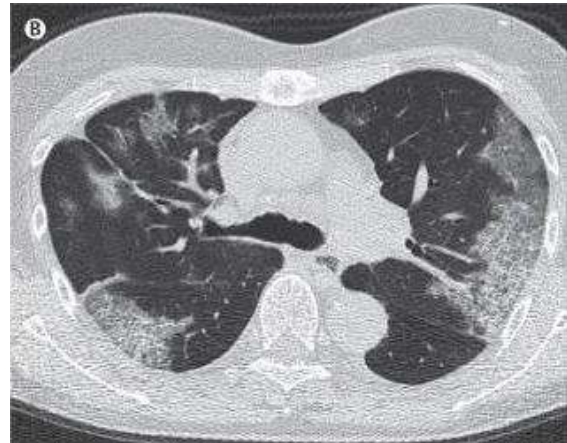
Consiste en el reemplazo del aire alveolar por fluidos patológicos, células o tejidos, en la radiografía se presenta como incremento de la opacidad a nivel del parénquima pulmonar con localización, tamaño y distribución variable; mientras que en la TC se visualiza como incremento en la densidad o atenuación, sin preservar los márgenes vasculares y bronquiales<sup>(40)</sup>. En el contexto de COVID-19, la consolidación es la expresión de los depósitos celulares exudativos y fibrina a nivel de las cavidades alveolares, tiene distribución multifocal, morfología parcheada o irregular, localizada en áreas subpleurales o ramas broncovasculares; muestra una frecuencia aproximada de hasta 64%, además se constituye como indicador de la progresión de la enfermedad<sup>(45,46,47)</sup>. Un estudio mostró que el compromiso pulmonar aumentó gradualmente a consolidación hasta 2 semanas después del inicio de la enfermedad, lo que coincide con otra publicación que podría coexistir con GGO en un periodo de 1 a 3 semanas<sup>(43)</sup> (**Figura 11**).

## PATRÓN INTERSTICIAL DE TIPO RETICULAR

Consiste en el engrosamiento de los septos interlobulillares y líneas intralobulillares. En la radiografía se manifiesta como opacidades reticulares focales o difusas, mientras que en la TC se evidencia engrosamiento de las estructuras intersticiales intra e interlobulillares, con localización y distribución variable. La formación de este patrón se asocia con infiltración linfocitaria a nivel intersticial, la cual ocasiona engrosamiento de las estructuras mencionadas<sup>(40,48,49)</sup>. Existen estudios que han reportado al patrón intersticial de tipo reticular solo por detrás de GGO y consolidación, además el incremento de este patrón es indicador de enfermedad progresiva<sup>(41,47)</sup> (**Figura 12**).



**Figura 12.** TC de tórax sin contraste en plano axial en COVID-19. Patrón reticular focal subpleural en el segmento basal posterior del lóbulo inferior izquierdo (cuadro rojo)<sup>(39)</sup>.

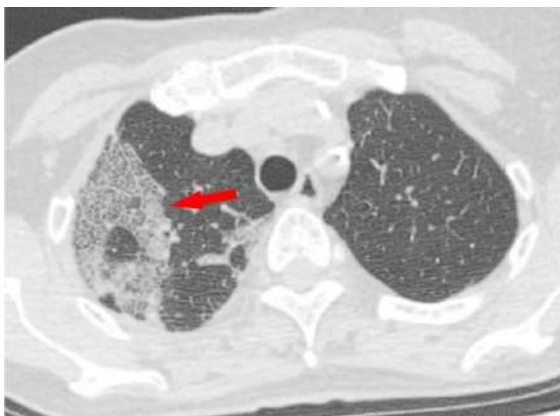


**Figura 13B.** Crazy Paving periférico subpleural bilateral, a predominio de lado izquierdo<sup>(36)</sup>.

## PAVIMENTO O EMPEDRADO LOCO (CRAZY PAVING)

Consiste en el hallazgo del patrón intersticial de tipo reticular asociado con GGO, cuya expresión en la imagen lo asemeja a piedras irregulares de un pavimento. Este hallazgo tomográfico es el resultado del edema alveolar y la infiltración celular intersticial del parénquima pulmonar<sup>(47,49)</sup>. Investigaciones recientes demostraron que hasta un 36% de pacientes presentaron este hallazgo, además que en asociación con GGO y consolidación, también indica enfermedad progresiva<sup>(42,46)</sup> (**Figura 13**).

**Figura 13.** TC de tórax sin contraste en plano axial en COVID-19.



**Figura 13A.** Patrón reticular asociado a GGO (Crazy Paving), localizado en el segmento apical de lóbulo superior derecho (flecha roja)<sup>(32)</sup>.

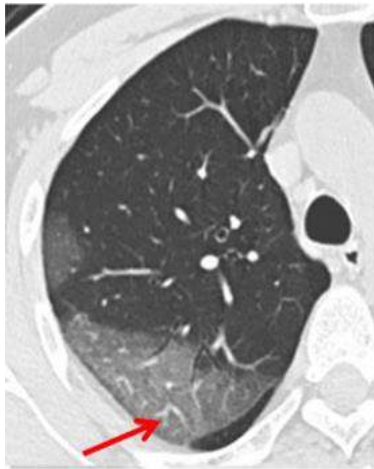
## OTROS HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS

En la infección por SARS-CoV-2 existen otros signos tomográficos: engrosamiento vascular, broncograma aéreo, signo del halo, signo del halo reverso, efusión y engrosamiento pleural. Además de hallazgos en relación a reparación pulmonar: línea subpleural, bronquiectasias y bandas fibrosas. (**Figura 14**)<sup>(48,50)</sup>.

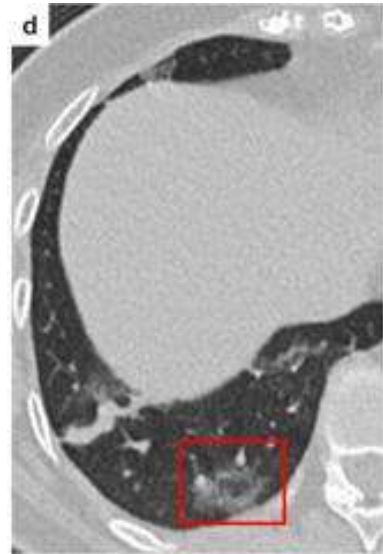
El signo del engrosamiento vascular implica incremento del suministro vascular a las áreas de mayor compromiso inflamatorio, mientras que el broncograma aéreo traduce la presencia de contenido aéreo dentro de los espacios bronquiales a través del sistema de ventilación colateral al interior de una consolidación<sup>(48,51)</sup>. El signo del halo (GGO alrededor de un nódulo o masa), en el contexto de una infección viral corresponde principalmente a hemorragia intraalveolar, en tanto que en el signo del halo reverso (área redondeada de GGO rodeada por un anillo de consolidación en forma circular o de media luna), el área central corresponde a infiltrado inflamatorio en los tabiques y alveolos, mientras que el anillo se relaciona a infiltrado celular denso en las cavidades alveolares, originado por fenómenos tromboembólicos que condicionan infartos pulmonares de dimensión variable<sup>(52)</sup>.

En cuanto a los hallazgos referentes al compromiso pleural: engrosamiento, efusión y línea subpleural, son el resultado de la reacción inflamatoria en el parénquima pulmonar contiguo. Respecto a las líneas fibrosas o bandas parenquimales residuales expresan compromiso inflamatorio local que conlleva a fibrosis residual localizada, mientras que las bronquiectasias representan las consecuencias de la inflamación local que condicionan retracción y distorsión de las estructuras bronquiales adyacentes.<sup>(48)</sup>

**Figura 14.** Signos Tomográficos en la infección por SARS-Cov-2<sup>(39,48,50)</sup>.



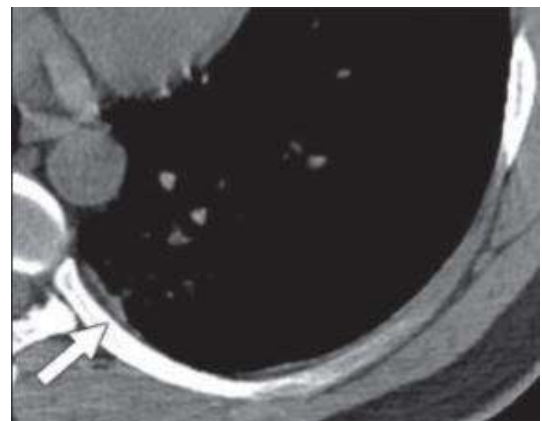
A. Engrosamiento Vascular (Flecha Roja).



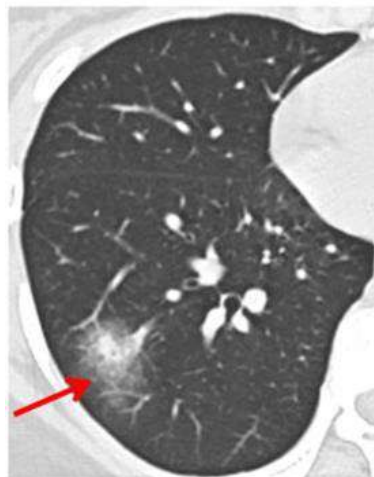
D. Signo del halo reverso (Marco Rojo).



B. Broncograma Aéreo (Flecha Blanca).



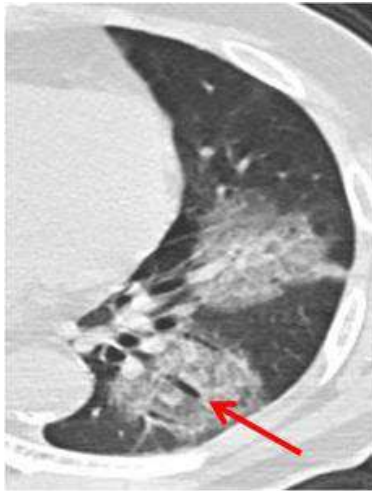
E. Engrosamiento Pleural (Flecha Blanca).



C. Signo del halo (Flecha Roja).



F. Línea Subpleural (Flecha Negra).



G. Bronquiectasias (Flecha Roja).



H. Bandas Fibrosas (Marco Blanco).

## CONCLUSIÓN

La fisiopatología de la imagen en la infección por SARS-COV-2, responsable de la zoonosis multisistémica COVID-19, se fundamenta en la expresión histopatológica del efecto citopático viral y la respuesta inmune antiviral correspondiente, interacción que genera injuria a nivel de la ultraestructura pulmonar: epitelio alveolar-intersticio lobulillar-endotelio capilar. En este escenario el eje central es el SLC, definido como la respuesta inflamatoria sostenida en el tiempo e incrementada en intensidad hacia la noxa viral, pilar fundamental para la comprensión de la expresión clínico-radiológica tanto a nivel pulmonar como en los diversos órganos y sistemas.

La identificación de los fenómenos celulares y moleculares traducidos en la expresión macroscópica a través de la imagen, permiten la correcta interpretación de los signos radiográficos y tomográficos en las diversas etapas del compromiso

respiratorio: GGO, crazy paving, consolidación pulmonar y patrón intersticial; destacar, además: engrosamiento vascular, broncograma aéreo, signo del halo, signo del halo reverso, engrosamiento y efusión pleural.

Por otro lado, los estudios demuestran semiología relativa a reparación pulmonar: línea subpleural, bronquiectasias y bandas fibrosas. En función a ello y bajo la disquisición de los hallazgos descritos, el médico radiólogo tendrá la información necesaria para el sustento de su diagnóstico, de tal forma que contribuye a la rápida toma de decisiones basadas en la imagen ante el paciente con signos y síntomas sugestivos de infección viral pulmonar.

Por lo tanto, la comprensión minuciosa y exhaustiva de la fisiopatología en la génesis radiológica de COVID-19, permite el diagnóstico oportuno y manejo precoz que logre evitar graves consecuencias derivadas de su rápida progresión. Los médicos radiólogos ejercen un papel preponderante en el contexto actual de la pandemia, en función de la interpretación crítica y detallada de la imagen con acertado criterio clínico y analítico para contribuir con el equipo multidisciplinario en la certeza diagnóstica, monitoreo e intervención terapéutica del paciente con infección por SARS-CoV-2.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Koo HJ. et al. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics*. May 14 2018; 38(3):719-739. DOI: 10.1148/rg.2018170048.
2. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology*. Jul 1 2011;260(1):18-39. DOI: 10.1148/radiol.11092149.
3. Kim EA. et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics*. 2002 Oct;22 Spec No:S137-49. DOI: 10.1148/radiographics.22.suppl\_1.g02oc15s137.
4. Han BK. et al. Epidemic Adenoviral Lower Respiratory Tract Infection in Pediatric Patients: Radiographic and Clinical Characteristics. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Apr;170(4):1077-80. DOI: 10.2214/ajr.170.4.9530062.
5. Palmer SM Jr. et al. Community respiratory viral infection in adult lung transplant recipients. *Chest*. 1998 Apr;113(4):944-50. DOI: 10.1378/chest.113.4.944
6. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011 May;52 Suppl 4:S284-9. DOI: 10.1093/cid/cir043.
7. Rui-Heng Xu et al. Epidemiologic Clues to SARS Origin in China. *Emerg Infect Dis*. 2004 Jun; 10(6): 1030-1037. DOI: 10.3201/eid1006.030852.
8. Ksiazek TG. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20): 1953-66. DOI: 10.1056/NEJMoa030781.
9. De Groot RJ. et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J*

- Viol. 2013 Jul; 87(14): 7790-7792. DOI: 10.1128/JVI.01244-13.
10. Falcón A. et al. 2011. Detection of alpha and betacoronaviruses in multiple Iberian bat species. *Arch Virol.* 2011 Oct;156(10): 1883-90. DOI: 10.1007/s00705-011-1057-1.
  11. Guan Y. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science.* 2003 Oct 10;302(5643): 276-8. DOI: 10.1126/science.1087139.
  12. Haagmans BL. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis.* 2014 Feb;14(2): 140-5. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70690-X.
  13. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798): 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
  14. Lam TT. et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature.* 2020 Mar 26. DOI: 10.1038/s41586-020-2169-0.
  15. Heitzman ER. et al. The secondary pulmonary lobule: a practical concept for interpretation of chest radiographs. I. Roentgen anatomy of the normal secondary pulmonary lobule. *Radiology.* 1969 Sep;93(3): 507-12. DOI: 10.1148/93.3.507
  16. Webb R. Thin-section CT of the Secondary Pulmonary Lobule: Anatomy and the Image--The 2004 Fleischner Lecture. *Radiology.* 2006 May;239(2):322-38. DOI: 10.1148/radiol.2392041968.
  17. Zhu N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
  18. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Integrated Research Facility. 2020 Mar 9. Fort Detrick, Maryland, USA.
  19. Jia HP. et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005 Dec;79(23):14614-21. DOI: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.
  20. Hamming, I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631-7. DOI: 10.1002/path.1570.
  21. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
  22. De Wit E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Aug;14(8):523-34. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.
  23. Tay MZ. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Apr 28. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
  24. Wadman M. et al. A rampage through the body. *Science.* 2020 Apr 24;368(6489): 356-360. DOI: 10.1126/science.368.6489.356.
  25. Wang Wang L. et al. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 19;105948. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
  26. Shimabukuro-Vornhagen A. et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018 Jun 15;6(1): 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.
  27. Thompson BT. Et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1904-1905. DOI: 10.1056/NEJMc1711824.
  28. Ranieri VM. Et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526-33. DOI: 10.1001/jama.2012.56629.9.
  29. Tian S. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020 Apr 14;1-8. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x.
  30. Yao XH. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi Chinese journal of pathology.* 2020 May 8;49(5):411-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
  31. Menter et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020 May 4. DOI: 10.1111/his.14134.
  32. Zu ZY. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology.* 2020 Feb 21;200490. DOI: 10.1148/radiol.2020200490.
  33. Catalá Forteza Jordi. Servicio de Diagnóstico por la Imagen del Hospital General de L'Hospitalet y Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi. Abril, 2020. Barcelona, España.
  34. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7;323(11):1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
  35. Chung M. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020 Apr;295(1):202-207. DOI: 10.1148/radiol.2020200230.
  36. Shi H. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020 April 01; 20(4):425-434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
  37. Pan F. et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020 Jun;295(3):715-721. DOI: 10.1148/radiol.2020200370.
  38. Hani C. et al. COVID-19 Pneumonia: A Review of Typical CT Findings and Differential Diagnosis. *Diagn Interv Imaging.* 2020 May;101(5):263-268. DOI: 10.1016/j.diii.2020.03.014. Epub 2020 Apr 3.
  39. Ye Z. et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Chest.* 2020 March 19. *European Radiology* DOI: 10.1007/s00330-020-06801-0.

41. Song F. et al. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia. *Radiology*. 2020 Apr;295(1):210-217. DOI: 10.1148/radiol.20200274.
42. Kunhua et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol*. 2020 Jun;55(6):327-331. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000672.
43. Pan Y. et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020 Feb 13;1-4. DOI: 10.1007/s00330-020-06731-x.
44. Kooraki S. et al. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol*. 2020 Apr; 17(4): 447-451. DOI: 10.1016/j.jacr.2020.02.008
45. Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology*. 2020 Apr;295(1):16-17. DOI: 10.1148/radiol.2020.200241.
46. Bernheim A. et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):200463. DOI: 10.1148/radiol.20200463.
47. Wu J. et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol*. 2020 May;55(5):257-261. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000670.
48. Zhou S. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar 5;1-8. DOI: 10.2214/AJR.20.22975.
49. Salehi S et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar 14;1-7. DOI: 10.2214/AJR.20.23034. Online ahead of print.
50. Wu J. et al. Interpretation of CT signs of 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Eur Radiol*. 2020 May 4. DOI: 10.1007/s00330-020-06915-5.
51. Lizama-Pérez R. et al. Collateral Ventilation: A Terminologia Histologica Proposal. *Int. J. Morphol*. 2019 Set;37(3):953-958. DOI: 10.4067/S0717-95022019000300953.
52. Casullo J and Semionov A. Reversed Halo Sign in Acute Pulmonary Embolism and Infarction. *Acta Radiol*. 2013 Jun;54(5):505-10. DOI: 10.1177/0284185113475797.