

Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV-2

Immunopathology of SARS-CoV-2 virus infection

Angel Miguel Aguiar-González, <http://orcid.org/0000-0002-8227-363X>

Diana Esperanza Monet Álvarez, <https://orcid.org/0000-0003-0996-874x>

Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Ciencias Médicas de Sagua La Grande. Villa Clara, Cuba.
Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No. 1, Santiago de Cuba, Cuba..

RESUMEN

Introducción: El incremento diario de casos y muertes, las pérdidas económicas millonarias sufridas por las naciones afectadas y la consecuente extenuación de los recursos humanos involucrados en la reversión de esta situación han hecho de la pandemia por COVID-19 un desafío internacional sin precedentes.

Objetivo: Describir la respuesta inmune orquestada tras la infección por el virus SARS-CoV-2

Métodos: Se realizó un estudio bibliométrico actualizado, para lo cual se empleó un total de 45 bibliografías. Se utilizaron métodos de revisión documental y de análisis-síntesis para la confección del informe final. Se emplearon recursos disponibles en la red Infomed para la selección de la información, específicamente: PubMed y SciELO, a través de las bases de datos: Medline, Search Premier y Scopus.

Desarrollo: Los elementos medulares en la inmunopatología de la COVID-19 comprenden a la inmunidad innata, con el incremento sostenido de interleucinas proinflamatorias asociado a fallos en el sistema de los interferones, lo que puede desencadenar una tormenta de citocinas potencialmente fatal. En cuanto a los elementos vinculados a la inmunidad adaptativa se evidencia una marcada linfopenia que según el grado puede indicar la severidad de la enfermedad.

Conclusiones: Comprender la respuesta inmune orquestada tras la infección por SARS-CoV-2 así como su secuencia temporal permite elegir terapias oportunas y eficaces, específicamente al seleccionar los antiinflamatorios y el momento de su aplicación; ya que resulta difícil determinar cuándo serán netamente beneficiosos, que no perjudiquen la respuesta y que no sea demasiado tarde, dada la irreversibilidad del proceso.

ABSTRACT

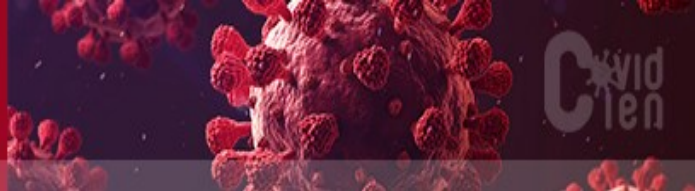
Introduction: The daily increase in cases and deaths, the million-dollar economic losses suffered by the affected nations and the consequent exhaustion of the human resources involved in the reversal of this situation have made the COVID-19 pandemic an unprecedented international challenge.

Objective: To describe the orchestrated immune response after infection by the SARS-CoV-2 virus.

Methods: An updated bibliometric study was carried out, for which a total of 45 bibliographies were used. Document review and analysis-synthesis methods were used to prepare the final report. Resources available on the Infomed network were used to select the information, specifically: PubMed and SciELO, through the databases: Medline, Search Premier and Scopus.

Development: Core elements in the immunopathology of COVID-19 include innate immunity, with the sustained increase in pro-inflammatory interleukins associated with failures in the interferon system, which can trigger a potentially fatal cytokine storm. Regarding the elements related to adaptive immunity, a marked lymphopenia is evidenced, which depending on the degree may indicate the severity of the disease.

Conclusions: Understanding the orchestrated immune response after SARS-CoV-2 infection as well as its temporal sequence allows choosing timely and effective therapies, specifically when selecting anti-inflammatory drugs and the time of their application; since it is difficult to determine when they will be clearly beneficial, that they do not harm the response and that it is not too late, given the irreversibility of the process.



INTRODUCCION:

Las enfermedades infecciosas emergentes (EIE) son consideradas como una serie de entidades que surgen en lugares y momentos específicos y se convierten, o amenazan con convertirse, en nuevas epidemias; estas no solo ponen a prueba la capacidad técnico-investigativa y humana de los profesionales de la salud que atienden directamente a los pacientes, sino de todos los que integran los sistemas de salud y de la sociedad en general.⁽¹⁾ En esta categoría se encuentra la actual pandemia por COVID-19.

El 31 de diciembre del año 2019 en la provincia de Hubei, China; la Comisión Municipal de Salud y Sanidad del municipio de Wuhan, reportó 27 casos de neumonía atípica sin etiología conocida, con fuente de infección común en un mercado de alimentos de dicha ciudad, de los cuales 7 fueron reportados de grave. Se denominó Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) una vez identificado como agente causal de la enfermedad un tipo de virus de la familia *Coronaviridae* el 7 de enero de 2020; y posteriormente compartida con la comunidad científica internacional el 12 de enero del propio año su secuencia genética.⁽²⁾

El número de contagios de la COVID-19, como es conocida comúnmente la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 ha ido en ascenso con gran rapidez, reportándose casos al poco tiempo en distintos países de Asia, Europa y de modo progresivo en otras regiones del mundo. El 27 de febrero se confirma en Brasil el primer caso de América del Sur; dos días después Ecuador reporta también su primer caso.⁽³⁾ Debido al alto nivel de contagio por esta enfermedad, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 30 de enero de 2020 la cataloga como una importante emergencia de salud pública a nivel internacional. Así mismo, El 11 de marzo de 2020 fue descrita oficialmente como pandemia.^(4,5)

Hasta la fecha del 19 de mayo del año 2021, se reportaron 190 países y 30 territorios con casos positivos de COVID-19, con 165 340 583 casos confirmados y 3 426 186 fallecidos para una letalidad del 2,07 %. Del total de casos, 66 279 823 pertenecen a la región de Las Américas; lo que constituye el 40,08 % del total de los casos reportados en el mundo, con 1 616 572 fallecidos para una letalidad del 2,44 %.⁽⁶⁾ El 11 de marzo del 2020, se confirmó el primer caso de COVID-19 en Cuba;⁽⁷⁾ desde ese momento hasta la fecha citada se registran 129 346 pacientes confirmados, y de ellos 840 fallecidos. En la provincia de Villa Clara se reporta un acumulado de 2775 pacientes diagnosticados con COVID-19, para una tasa de incidencia provincial del 304,58 x 100 000 habitantes.⁽⁸⁾

La amplia difusión de un virus está dada por la fuente de infección, la vía de transmisión y la susceptibilidad del huésped. A pesar de su origen zoonótico, el SARS-CoV-2 se trasmite de persona a persona, siendo un grupo de riesgo las personas de edad avanzada, hombres y con comorbilidades añadidas; donde la enfermedad es más rápida y severa debido a alteraciones de la inmunidad.⁽⁹⁾

La COVID-19 se puede prolongar como epidemia por la presencia de infecciones asintomáticas, formas subclínicas, elevada replicación viral (mucho más que en otros coronavirus) y el alto grado de plasticidad y recombinación genética. Su genoma de ARN aumenta las probabilidades de mutaciones adaptativas y esto unido a la no existencia de inmunidad previa en las personas ha provocado que, en comparación con pandemias anteriores, tenga una mayor mortalidad y transmisibilidad.⁽¹⁰⁾

La situación acaecida a partir de la pandemia exigió el distanciamiento social y el aislamiento físico, así como el aceleramiento de la producción y revalidación de medicamentos (antivirales), anticuerpos, terapias y vacunas;⁽¹¹⁾ por lo que conocer el estado actual de las evidencias científicas relacionadas con las características de la respuesta inmunitaria (RI), profundizar en la inmunopatogenia e identificar regularidades que permitan predecir el curso clínico de la enfermedad son pasos cruciales a la hora de definir blancos terapéuticos susceptibles de modificación por inmunoterapias.

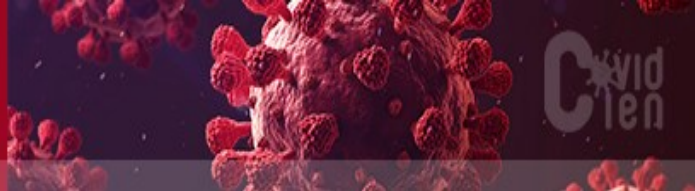
La COVID-19 representa un desafío internacional sin precedentes dado el incremento diario de casos y muertes, las pérdidas económicas millonarias sufridas por las naciones afectadas y la consecuente extenuación de los recursos humanos involucrados en la reversión de esta situación; lo que ha demandado un aumento de los descubrimientos científicos basados en las evidencias clínicas encontradas en el gran número de personas infectadas, propiciando la aparición de nuevas y mejores formas de enfrentar esta compleja situación sanitaria de la cual hoy somos protagonistas.⁽⁹⁾

El estudio de las características de la RI en la infección por SARS-CoV-2 permite una mejor y más integral comprensión de esta nueva entidad, por lo que entender y ahondar en su fisiopatología inmunológica es significativo para la orientación profesional en aras de lograr soluciones de impacto clínico ya sea en el desarrollo de nuevas terapias para pacientes coalecientes como en la creación de nuevas vacunas y perfeccionamiento de las ya existentes.

Dada la importancia actual de este tema, la alta variabilidad a la que está sujeta la secuenciación genómica del SARS-CoV-2 gracias a sus características moleculares y la necesidad de su conocimiento por los estudiantes, inmunólogos y profesionales de la salud en general y partiendo de la interrogante: ¿cuál es la respuesta inmune orquestada tras la infección por el virus SARS-CoV-2?, la presente investigación tiene como objetivo describir la respuesta inmune orquestada tras la infección por el virus SARS-CoV-2.

METODO:

Se realizó un estudio bibliométrico actualizado, utilizándose métodos de revisión documental y de análisis-síntesis para la confección del informe final. Se estudiaron un total de 52 artículos, de los cuales 45 resultaron



seleccionados para la elaboración de la investigación, empleando como criterios de selección la calidad de los estudios publicados, así como el impacto científico de los mismos.

Se emplearon los recursos disponibles en la red Infomed para la selección de la información, específicamente: PubMed, SciELO y Ebsco, a través de las bases de datos: Medline, Academic, Search Premier, MedicLatina; además de Cumed, Lilacs y Scopus; utilizándose como criterio de inclusión y búsqueda los marcadores: COVID-19; Coronavirus; Inmunopatología; Respuesta inmune, así como su traducción al idioma inglés.

DESARROLLO:

Los coronavirus son virus ARN de cadena única, y son los agentes responsables de al menos una tercera parte de los resfriados comunes e infecciones respiratorias del tracto superior en el ser humano. El ARN genómico viral está cubierto, poliadenilado y asociado con proteínas de la nucleocápside, dentro de un virión envuelto.⁽¹¹⁾

La envoltura está provista de la típica glicoproteína superficial S, que da al virus su característica apariencia de corona, visible por microscopía electrónica. Se sabe actualmente que al menos siete tipos de coronavirus son capaces de infectar al ser humano, pero probablemente se está aún lejos de conocer todos los linajes, ya que estos tienen una notable diversidad genética y una elevada capacidad para recombinarse, de ahí que en los últimos años hayan surgido nuevos coronavirus capaces de infectar al ser humano.⁽¹²⁾

Desde octubre de 2007 se alarmó sobre la importancia de estar listos ante la posibilidad de un brote causado por coronavirus (CoV) similares al Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y al Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV); debido a la presencia de reservorios en murciélagos herradura y a la cultura de consumir mamíferos exóticos. Se le llamó “una bomba de tiempo” y se hizo énfasis en que la necesidad de estar preparados no debía de ser ignorada.⁽³⁾ Trece años después, la humanidad se enfrenta a una pandemia por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

Elementos de Virología

Los coronavirus pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales*. El SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19, pertenece a la familia *Coronaviridae*, género Beta-coronavirus. Este género se divide a su vez en cinco linajes. Previamente a la actual pandemia, otros dos coronavirus causaron brotes epidémicos de un síndrome respiratorio grave en China, Oriente Próximo, Arabia Saudí y Corea.⁽¹³⁾

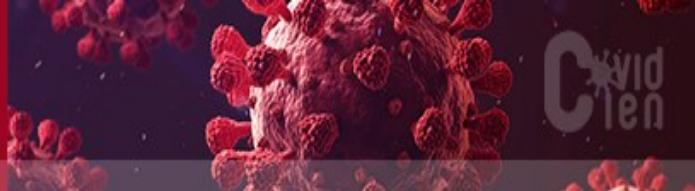
El SARS-CoV y el SARS-MERS se asociaron con una mortalidad del 10 % y el 30 %, respectivamente; sin embargo, los primeros coronavirus se detectaron en los años 60 del siglo XX y son agentes causales de los resfriados comunes e infecciones respiratorias leves en sujetos inmunocompetentes, y de infecciones de vías respiratorias bajas en sujetos inmunodeprimidos o con factores de riesgo.⁽¹³⁾

Se conoce que el genoma del nuevo coronavirus posee varios marcos de lectura abierta (ORF) o genes conservados conocidos como la región de marco de lectura de las proteínas no estructurales (ORF1ab), entre las que se encuentran la proteasa de dominio tipo papaína (NSP3), ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), proteinasa 3CL-pro (NSP5), la endonucleasa, la metil transferasa y la helicasa. También se encuentra el ORF de las proteínas estructurales, situado río abajo de la secuencia ORF1 ab; donde se encuentran la proteína de envoltura, la proteína de membrana, la proteína de la nucleocápside y la proteína espícula.⁽⁹⁾

Dada la anterior caracterización del genoma viral, los autores proponen realizar una breve descripción de los principales componentes asociados al virión SARS-CoV-2, basándose en los ORF medulares:

- ORF para la proteasa con dominio tipo papaína (NSP3): participa junto al ORF NSP4 en el ensamblaje de vesículas citoplasmáticas de doble membrana inducidas por el virus y necesarias en la replicación viral. Además, impide la vía de señalización por medio del factor de transcripción nuclear (NF-kappa-B) del hospedero y antagoniza la inducción de la respuesta inmune innata del interferón tipo I al bloquear la fosforilación, la dimerización y el posterior transporte nuclear del interferón tipo III del hospedero.^(9,14)
- ORF para la proteinasa 3CL-PRO o proteasa principal (Mpro): escinde el extremo C-terminal de la poliproteína replicasa en 11 sitios, puede unirse a la ADP-ribosa-1-fosfato (ADRP) y reconoce sustratos que contienen la secuencia [ILMV]-Q-[SGACN]. Se conoce además que la Mpro es una enzima clave en la mediación de la replicación viral y la transcripción,^(9,14) lo que la convierte en un objetivo farmacológico atractivo para el diseño de antivirales y vacunas.
- ORF para la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) o (Nsp12): es utilizada por los (CoV) como vía de replicación y transcripción de proteínas estructurales encargadas del ensamblaje viral en el hospedero. Por lo cual puede considerarse un blanco molecular primario para inhibidores antivirales con potencial para el tratamiento de infecciones virales por COVID-19.^(9,14)
- ORF para la glicoproteína transmembranal o espícula (S), su función es unir el virus a la membrana celular del hospedero al interactuar con el receptor celular humano ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y propiciar la internalización del virus en la célula del hospedero iniciando la infección e induciendo cambios conformacionales en la glicoproteína S.^(9,14)

Como se expuso anteriormente, el SARS-CoV-2 utiliza la proteína espiga (S) para infectar a las células epiteliales de pulmón (células alveolares tipo II) e intestino a través de una proteína receptora de membrana ECA2, de la misma forma que lo hace el virus SARS-CoV; mientras que el MERS-CoV utiliza el receptor DDP4 (dipeptidil peptidasa-4). Por tanto, no es extraño que las proteínas no estructurales y la proteína estructural S hayan sido el



blanco terapéutico del SARS-CoV y MERS-CoV.^(13,14)

La ECA2 se encuentra en células del miocardio (7,5 %), en células epiteliales del íleon (30 %) y del esófago (>1 %), en células de los túbulos proximales del riñón (4 %) y en células uroteliales de la vejiga (2,4 %), calificando a estos órganos de alto riesgo de infección.⁽¹⁴⁾

El virus se transmite entre humanos mediante la inhalación de las denominadas gotas de Flügge, producidas por la tos y el estornudo, así como por el contacto directo con las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos.^(4,15)

La gotas infectadas se extienden a 1-2 metros, otorgando al virus la capacidad de permanecer viable en superficies hasta 9 días en condiciones atmosféricas favorables; pero al entrar en contacto con desinfectantes comunes como el hipoclorito de sodio, solución alcohólica o peróxido de hidrógeno su destrucción es inmediata.⁽¹⁶⁾

Esta transmisión por vía respiratoria ha permitido la rápida y extensa propagación de la COVID-19 en el mundo, lo que a su vez constituye el punto de partida de las medidas de prevención ante esta enfermedad emergente.

Otra posibilidad de contaminación es la ruta fecal oral, pues se ha aislado ácido nucleico viable del SARS-CoV-2 en muestras de heces fecales de pacientes hasta 15 días después de la recuperación,⁽¹⁷⁾ sin embargo, aún no se conoce si la carga viral en estas muestras es suficiente para llevar al contagio;⁽¹⁸⁾ por lo que se necesitan más estudios para comprobar esta vía de transmisión.

La vía transplacentaria al feto, hasta el presente, no ha sido descrita y es negativa la presencia del virus en muestras analizadas de la placenta, líquido amniótico, sangre del cordón umbilical o leche materna, no obstante, se notifica la enfermedad en recién nacidos, debido a la transmisión posnatal.^(19,20)

Los síntomas generalmente comienzan entre 2 a 7 días después de la exposición, aunque en algunas personas puede tardar hasta 14 días para que aparezcan.⁽²¹⁾ Este dato posee una gran importancia epidemiológica puesto que determina el período de aislamiento que deben cumplir los contactos de los pacientes positivos.

La expresión clínica de la infección por SARS-CoV consta de tres fases. La fase inicial se caracteriza por gran replicación viral, con fiebre, tos y quebrantamiento general que se prolonga durante varios días. La segunda fase se asocia con fiebre alta, hipoxemia y progresión de la sintomatología respiratoria hasta una neumonía bilateral, a pesar de que se aprecia un declive en la carga viral al final de esta fase. Durante la tercera fase, aproximadamente un 20 % de los pacientes progresan a un Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), que con frecuencia tiene desenlace fatal.⁽²²⁾ Asimismo existe una amplia variabilidad en cuanto a los síntomas, la presentación inicial de los casos y en la severidad de la enfermedad.^(3,21)

Es importante destacar que muchos infectados pueden ser asintomáticos,⁽³⁾ lo que representa un problema para su diagnóstico, tratamiento, seguimiento, así como para establecer un control de la transmisión de la enfermedad.

La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas asociadas;⁽²⁰⁾ por ello, resulta lógico plantear la siguiente interrogante: ¿por qué algunos pacientes desarrollan enfermedad grave y otros no?

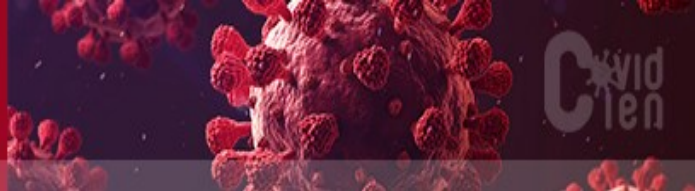
Los autores consideran que los aspectos basados en la RI no son suficientes para obtener una respuesta clara en este sentido, pero pueden ayudar a entender el comportamiento de este nuevo patógeno.

Se conoce que ante la instauración de una infección viral el Sistema Inmune (SI) juega un papel crucial, ya que lograr una RI eficaz puede erradicar la infección al contar con memoria inmunitaria y mecanismos especializados. Sin embargo, si la RI es aberrante, excesiva y subóptima, la probabilidad de un desenlace fatal aumenta consecutivamente. El fallo de los mecanismos de control unido al desequilibrio de los factores pro y antiinflamatorios pueden causar daño tisular inmunorrelacionado.⁽²³⁾ Si se añaden además los mecanismos de evasión viral de la RI que contribuyen al fallo de la misma;⁽²²⁾ se puede afirmar entonces que el SI constituye una pieza preponderante en el proceso inmunopatológico asociado a la COVID-19.

Según el curso de la enfermedad, esta se puede dividir en estadios que, al sincronizarse con las etapas de la RI, permiten definir cuándo y cuál estrategia inmunoterapéutica pudiera emplearse de forma eficaz y segura. Se puede dividir además en: etapa infecciosa y etapa inflamatoria. Aunque no se conocen bien las condicionantes de los diferentes cursos clínicos, estos enfoques pudieran orientar a predecir el avance de la enfermedad hacia la severidad o el fallo del SI.^(23,24)

Inmunidad Innata

En un primer orden de la línea de defensa se encuentran las barreras constitutivas del sistema respiratorio (dígase la integridad del epitelio, la tos, el mucus, el estornudo, sustancias microbidas y el surfactante pulmonar (SP); las cuales aunque menos estudiadas, son altamente efectivas a la hora de conferir resistencia natural contra diversas infecciones independientemente de si el sistema se encuentra comprometido por enfermedades locales crónicas o no. Es válido señalar que específicamente en la infección por SARS-CoV-2, proteínas del SP se unen a la proteína espiga del virión, conteniendo esta forma la progresión infecciosa a nivel alveolar.⁽²⁴⁾ Lo cual sugiere la posible utilización de SP exógeno como terapia.



El virus puede evadir las barreras y acceder a las células dianas, las cuales reconocen patrones moleculares asociados al virus, mediante receptores reconocedores de patrones. De esta forma se activa la cascada de señalización de cinasas JAK, del NF- κ B e IRF3, que inducen los mecanismos de expresión de interferones (IFN) y otras citoquinas proinflamatorias, necesarias en etapas iniciales.⁽²⁵⁾

Los coronavirus poseen mecanismos de evasión que evitan la producción de IFN por las células epiteliales infectadas. En esta etapa sería oportuna la administración terapéutica de IFN o de agonistas de los TLR. Los IFN inducen un estado antiviral bloqueando la replicación viral, pero si no se logra en los primeros 7 días, estos mismos mecanismos contribuyen a la inflamación y el daño pulmonar. En este sentido se ensaya el baricitinib, que es un inhibidor de JAK, útil como antiinflamatorio y que reduce la entrada viral a la célula.⁽²⁵⁾ Esto demuestra, una vez más, la importancia de comprender la secuencia temporal de la dinámica de la RI en la COVID-19.

En esta infección los macrófagos tienen un papel determinante por ser una de las principales fuentes de citocinas proinflamatorias, que unidas a las secretadas por las células epiteliales pulmonares, contribuyen a la lesión pulmonar aguda. Los macrófagos son susceptibles a la infección por SARS-CoV, como resultado del fenómeno de amplificación mediado por IgG y por formar células gigantes multinucleadas. Esto provoca respuestas excesivas o desreguladas como el síndrome de activación de macrófagos (SAM) el cual consiste en la expansión y activación excesiva de macrófagos tisulares y linfocitos TCD8+, que exhiben actividad hemofagocítica, lo que conlleva a la producción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias generando una “tormenta de citocinas”.^(26,27)

La tormenta de citocinas es causada por una extensa activación del SI que genera como resultado una excesiva producción de citoquinas y quimioquinas. Esto puede conllevar a una insuficiencia multiorgánica y aumentar la mortalidad de los pacientes,^(27,28) por lo que, entender el proceso por el cual se dan los mecanismos que impulsan la tormenta de citoquinas es un aspecto medular para comprender la RI orquestada tras la infección por el virus SARS-CoV-2.

La primera respuesta antiviral se da por la respuesta inmune innata, sin embargo, cuando estas respuestas se dan sin regulación y son aberrantes, al contrario de generar un bien, producen daño al organismo.

En estudios^(29,30) *in vitro* se ha demostrado que en estadios tempranos de infección por SARS-CoV hay una liberación retardada de citoquinas y quimioquinas; y tiempo después se liberan bajas cantidades de Interferones antivirales (IFNs) y altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias. La importancia de esto radica en que la producción de IFN tipo 1 o IFN- α /B es una pieza fundamental en la primera barrera de defensa innata antiviral, debido a que el objetivo del interferón tipo 1 es poder unirse a su receptor celular induciendo una cascada de señalización que estimula la expresión de cientos de genes involucrados en la respuesta antiviral generando una resistencia a la infección y limitando la propagación del virus.

De acuerdo a lo anterior, en los casos graves por COVID-19 puede haber una mayor propagación de este y una respuesta antiviral reducida.⁽²⁸⁾ Los autores consideran que, efectivamente, las citoquinas juegan un papel importante en la RI que se presenta hacia los virus, sin embargo, en los estudios anteriormente citados se ha podido demostrar que cuando estas se encuentran en altas cantidades generan un daño considerable, lo que se traduce en que la gravedad de la enfermedad no solo se debe a la infección viral propiamente dicha, sino también a la respuesta que genere el huésped.

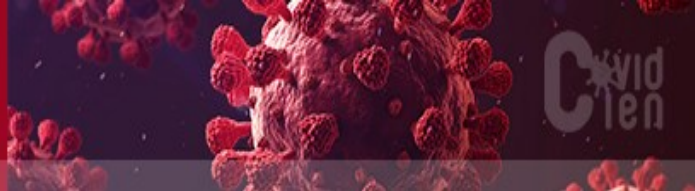
En individuos con infección por SARS-CoV-2 existe un aumento de IL-6, IL-8 y TNF- α durante la enfermedad y se encuentran más elevados en los pacientes que mueren a causa de esta; disminuyendo en el proceso de recuperación. Según Wang y colaboradores⁽³¹⁾ estos pacientes también presentan un recuento mayor de monocitos (CD14+ y CD16+) que aquellos pacientes no graves; estas células son las encargadas de secretar citoquinas inflamatorias (MCP1, IP-10, MIP1 α) las cuales contribuyen a la tormenta de citoquinas.⁽²⁹⁾

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 que presentan neumonía grave y/o síndrome respiratorio agudo severo (SDRA), tienden a presentar una respuesta inflamatoria sistémica exagerada relacionada con una elevación sostenida de IL-1B, IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , IP10, MCP-1, MIP1 α y MIP-1B y una disminución de células TCD4+ y TCD8+.⁽²⁸⁾

El cuadro clínico de estos pacientes está acompañado de edema e insuficiencia pulmonar, hepatoesplenomegalia, adenopatías, citopenias, alteración de la función hepática y activación de la cascada de coagulación. Otro rasgo característico de esta tormenta de citoquinas es que se encuentra relacionado con la homeostasis del hierro y la ferritina demostrada por los altos niveles de ferritina sérica encontrados en pacientes graves.^(28, 30, 31)

En algunos individuos se genera esta RI desregulada y excesiva; una vez que los viriones son liberados, pueden ser capturados por macrófagos, células dendríticas o neutrófilos, generando un aumento de la permeabilidad en los vasos alveolares y la liberación de las citoquinas proinflamatorias. Se cree que el virus activa el sensor de inflamasoma, NLRP3, dando como resultado la inducción de piroptosis a la célula y la secreción de IL-1B, una citoquina altamente inflamatoria que iniciará un ciclo de retroalimentación proinflamatoria en células vecinas como las endoteliales, epiteliales y macrófagos, dando como resultado un proceso inflamatorio que desencadena daño pulmonar por la acumulación de células inmunes.⁽³²⁾

Estas células epiteliales y macrófagos alveolares son capaces de detectar los patrones moleculares asociados al patógeno como el ARN viral y patrones moleculares asociados al daño como ATP, ADN, y oligómeros. En consecuencia, se produce una inflamación local donde se secretan citoquinas proinflamatorias (IL-6, IFN- γ , MCP-1 e IP



10) asociadas a la tormenta de citoquinas.⁽³²⁾

Las células dendríticas siendo responsables de la producción de citoquinas como IL-6, IL-18 y TNF, migran a ganglios linfáticos estimulando células T por medio de la presentación del antígeno viral. También, gracias a la alta permeabilidad vascular generada, le permite al SARS-CoV-2 llegar a tejidos distantes que expresen ECA2 desencadenando inflamación tisular, lo que a su vez permite la infiltración de células efectoras productoras de citoquinas, exacerbando la respuesta a un daño multiorgánico.⁽³³⁾

Se ha encontrado evidencia de que este proceso conduce a la activación del perfil TH1 (T-helper-1) debido a las altas cantidades de IL-18, IFN- γ , IP-10 y MCP-1 que se hallaron en plasma de pacientes infectados, al igual que la activación del perfil TH2 (T-helper-2) por una mayor secreción de citoquinas de este perfil como IL-4 e IL-10, siendo estas, citoquinas que suprimen la inflamación, lo cual es contrario al escenario del SARS-CoV donde hay un desequilibrio entre las citoquinas de los perfiles Th1/Th2 predominando las del Th1.⁽³⁴⁾

Por lo que los autores comentan que sería pertinente realizar estudios más precisos para poder entender mejor esta dualidad. Adicionalmente consideran que el SDRA que se ve en los pacientes más graves, es el resultado final asociado a la tormenta de citoquinas como consecuencia de la desregulación del SI en donde se genera una respuesta inflamatoria sistémica exagerada y descontrolada, pudiendo incluso generar una falla multiorgánica. Los datos específicos acerca del porqué se genera esta desregulación del SI todavía son muy limitados, y no hay una explicación clara. Sin embargo, cada día existe más evidencia acerca del SARS-CoV-2 que será crucial para poder encontrar un manejo terapéutico adecuado ante esta enfermedad.

La inflamación tisular excesiva desencadenada en la COVID-19 en ocasiones no deja margen para revertir; mas sin embargo en este proceso infeccioso no solo interviene el SI innato, este es el primero en reaccionar y condicionar al organismo para una futura RI más específica y especializada.

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa es esencial a la hora de eliminar células infectadas en el organismo a la par que garantiza el mecanismo de memoria inmunitaria. Si la respuesta inmune adaptativa se inicia tardíamente, es insuficiente o falla directamente, el virus podría adquirir una gran ventaja cuando de adaptabilidad se trata. El microambiente de citoquinas generado por las células detonantes de la RI innata modula la dirección de las respuestas adaptativas, que tienen un desarrollo tardío en pacientes SARS-CoV-2 positivos.⁽³⁴⁾ Estudios realizados^(35,37) específicos para COVID-19 han demostrado la existencia de una marcada linfopenia a predominio de linfocitos T, con valores normales de linfocitos B.

Inmunidad adaptativa celular

Los linfocitos TCD4+ y los TCD8+ juegan un papel importante en la eliminación de las células infectadas por el virus y en el control de la respuesta innata.⁽³⁸⁾ Los antígenos del SARS-CoV-2 se presentan mediante moléculas del MHC-I a linfocitos TCD8+ específicos.⁽³⁹⁾

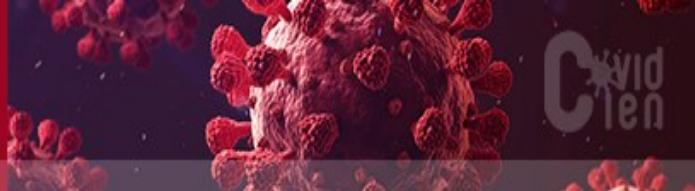
La ausencia de una potente respuesta de las células T antivirales en pacientes de edad avanzada, podría dar lugar a respuestas innatas disreguladas. Quizás esto se deba a falta de clones vírgenes específicos, como expresión de la inmunosenescencia.⁽⁴⁰⁾ Los autores dictaminan que medicamentos inmunorestauradores de la función tímica pudieran ser de utilidad en este sentido.

La respuesta tipo Th desempeña un papel dominante en la inmunidad adaptativa en las infecciones virales, ya que producen linfocitos T citotóxicos y anticuerpos neutralizantes. Pruebas actuales han confirmado que este tipo de respuesta es clave para el control exitoso del SARS-CoV y MERS-CoV,⁽⁴¹⁾ por lo que probablemente sea igual para el SARS-CoV-2.

En la COVID-19, el grado de linfopenia es un predictor de mal pronóstico. Esta varía desde moderada > 20 % de linfocitos, en pacientes estables o con síntomas moderados; grave entre < 20 % y > 5 % en pacientes graves; y crítica cuando el paciente presenta < 5 %, coincidiendo con el paciente en estado crítico. En estos, la afectación de los TCD4+ es más pronunciada, pero el índice CD4/CD8 permanece en el rango normal. Se evidencia que la linfopenia se puede acompañar de agotamiento de los linfocitos TCD4+ y TCD8+, lo cual se asocia con la severidad de la enfermedad y mal pronóstico.⁽⁴²⁾

Los estudios inmunofenotípicos iniciales de linfocitos T por citometría de flujo, evidencian que, dentro de la linfopenia, los fenotipos T cooperadores vírgenes (CD3+CD4+CD45RA+) aumentan, mientras que los de memoria (CD3+CD4+CD45RO+), los citolíticos (CD3+CD8+CD28+) y los reguladores (CD3+CD4+CD25+CD127bajo) disminuyen, fundamentalmente en casos graves. El equilibrio entre los TCD4+ vírgenes y de memoria es crucial para mantener una RI eficiente. No se encuentran diferencias en los linfocitos T activos (CD3+CD8+HLA-DR+), entre pacientes estables y críticos. No obstante, tienen un estado hiperactivado, como lo demuestran las altas expresiones de HLA-DR+, CD38+.⁽⁹⁾

Otro hallazgo es el aumento del patrón Th17 en algunos estudios, sobre todo del subtipo CCR6+ que es altamente proinflamatorio. Se encontró que niveles más altos de IL-6 e IL-10, coinciden con niveles más bajos de TCD4+ y TCD8+. Los TCD8+ contienen mayor cantidad de gránulos citotóxicos que los presentes en otras infecciones. Empero, se requieren más estudios citométricos para comprobar estos hallazgos. En la COVID-19, la combinación de neutrofilia con linfopenia provoca un índice neutrófilo-linfocito considerablemente elevado, el cual constituye un marcador inflamatorio de malpronóstico.^(9,42)



En el agotamiento linfocitario que ocurre durante la infección por SARSCoV-2 juega un papel importante la sobre expresión del receptor inhibitorio NKG2A, en las células NK y TCD8+. Esto deviene en disminución de las moléculas CD107a, IFN, IL-2, granzima B y TNF α , lo cual define al linfocito como exhausto.^(9,10)

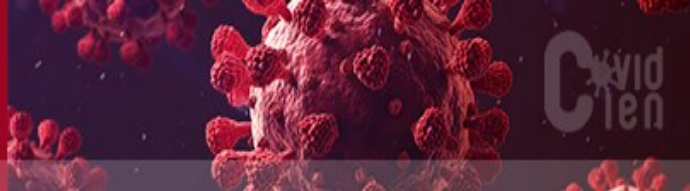
Estudios realizados^(43,45) plantean que la infección directa del linfocito por el virus puede ocurrir ya que presenta el receptor ECA2, lo que pudiera llevar a la muerte del mismo. La producción incontrolada de citocinas proinflamatorias, la respuesta exuberante de IFN tipo I, altos niveles de glucocorticoides como resultado de una respuesta de estrés y la activación del receptor NKG2A puede inducir la apoptosis de los linfocitos. Mientras que los desórdenes metabólicos que producen los niveles elevados de ácido láctico y otros metabolitos en sangre, resultado de la tormenta de citocinas, suprime la proliferación linfocitaria. Además, se puede encontrar atrofia del bazo y del tejido linfoide. Todo esto contribuye al agotamiento linfocítico.

CONCLUSIONES:

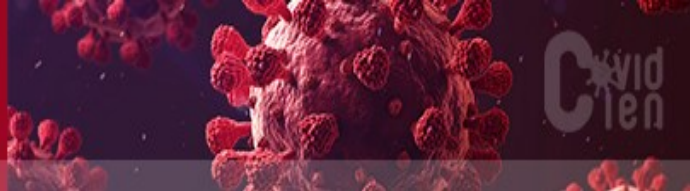
El tipo de RI desarrollada por la COVID-19 y los mecanismos virales de evasión, definen el curso de la enfermedad. Existen elementos de la RI que permiten reconocer su calidad y especialización para trazar un pronóstico del paciente. Comprender la secuencia temporal de la RI y la inmunopatogenia es crucial a la hora de elegir estrategias inmunoterapéuticas oportunas y que no perjudiquen la RI inducida naturalmente. La clave en la persistencia de la infección puede estar dada por una RI innata inadecuada o deficiente en el sistema de los interferones, mecanismos inflamatorios no óptimos y disfunción de los macrófagos en las etapas iniciales. Esto, junto con alteraciones en la inducción de la RI adaptativa, evidenciada por linfopenia con desproporción en las concentraciones de las subpoblaciones linfocitarias a favor de células vírgenes que siguen una cinética temporal inadecuada, explican en parte el desenlace fatal de algunos pacientes. En otros puede deberse al fondo genético de la inmunidad, como el haplotipo del MHC u otros polimorfismos en genes de la respuesta inmune.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Espinosa-Brito A. Acompañando la marcha de la pandemia de COVID-19. Una mirada desde Cienfuegos. Medisur [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 18]; 18(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4726>
2. Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enríquez J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 18]; 19(2):e_3246. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3246>
3. Moreno-Zambrano D, Arévalo-Mora M, Freire-Bonifacini A, García-Santibáñez R, Santibáñez-Vásquez R, Manifestaciones Neurológicas Asociadas a la Infección Por SARS-CoV-2: Una Neuro-Revisión de COVID-19, Rev. Ecuat. Neurol. 2020 [Internet]. [acceso: 2021 Abr 18];29 (1): Disponible en: <http://revcuatneurol.com/wp-content/uploads/2020/05/2631-2581-rneuro-29-01-00115.pdf>
4. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 18];19(2):e_3254. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
5. Candelaria-Brito JC, Díaz-Cruz SA, Acosta-Pérez DM, Labrador-Mazón O, Rodríguez-Méndez A. Estrategia intervencionista dirigida a la prevención y control de la COVID-19 en Consolación del Sur. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 18];24(3):e4495. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4495>
6. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2021 [acceso: 2021 May 15]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-issuspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-(ncov)-infection-issuspected)
7. Gómez-Tejeda JJ, Dieguez-Guach RA, Pérez-Abreu MR. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 18]; 19(Supl.):e3328. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3328>
8. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Infecciones por coronavirus. Nota informativa sobre la COVID-19 en Cuba: 15 de mayo [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2021 [acceso: 2021 May 15]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/2021/4/18/nota-informativa-sobre-la-covid-19-en-cuba-15-de-mayo/>
9. Gamboa Pérez A, Escobar Muciño E, Ramírez Castillo ML. El origen, las características moleculares, el mecanismo de infección, la evasión de la inmunidad innata y adaptativa frente al SARS-CoV-2, la sintomatología y los marcadores moleculares de la COVID-19. Alianz y Tendenc.-BUAP. [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 19]; 5(19). Disponile en: <https://eoi.citefactor.org/10.11235/BUAP.05.19.06>
10. Suárez Reyes A, Villegas Valverde CA. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. Rev Facult Med UNAM. [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 19]; 63(4). Disponible en: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02>



11. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D. et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 19]; Disponible en: <http://www.jamacardio.2020.1096>. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096
12. Aldámiz-Echevarría Lois MT, Aledo Serrano A, Hernández González-Monje M, Catalán Alfonso P, Díez Romero C, Martínez Hernández E, et al. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Madrid: Ediciones SEN. 2020
13. Serrano Castro PJ, Estivil Torrés G, Cabezudo García P, Reyes Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar Castillo MJ, et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? Neurología. [Internet] 2020 [acceso: 2021 Abr 19]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002>
14. Lozada Requena I, Núñez Ponce C. Covid-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. Rev Peru Med Exp Salud Pública. [Internet] 2020 [acceso: 2021 Abr 19]; 37(2):312-9. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
15. Ashutosh K, Vikas P, Pranav p, Muneeb A. F, Pavan K, Chiman K, Ravi K. N, Posibles rutas de invasión en el cerebro del SARS-CoV-2: en el contexto de síntomas neurológicos en pacientes con covid-19. Rev de investigaciones neurocientíficas. [Internet] 2020 [acceso: 2021 Abr 19]; Disponible en: <https://publons.com/publon/10.1002/jnr.24717>
16. Schwartz DA. Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 18]; 144:799-805. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180426/>
17. Díaz Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Medicina & Laboratorio [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 21]; 24(3):183-205. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/268/256>
18. Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: A diagnostic clue? Pediatric Dermatology [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 18]; 37(3):435-436. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315079/>
19. Van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. J Eur Acad Dermatol Venereol. [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 18]; 34(7):e300-e301. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329915/>
20. García Hernández RA, Rivero Seriel L, Aroche Aportela R, Aldama Pérez LI, Hernández Navas M. COVID-19: en torno al sistema cardiovascular. Anales de la Academ de Cienc de Cuba; esp COVID-19 [Internet]. 2020 [acceso: 2021 Abr 18]; 10(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139904>
21. Sellén Crombet J, Sellén Sanchén E, Sellén Fundora L, Pena Pérez EE. Relación entre sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 22]; 19(2):e_3302. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3302/2500>
22. De la Torre Fonseca LM. Lesión miocárdica en el paciente con COVID-19. Rev CorSalud [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 22]; 12(2): 171-183. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/download/623/1161>
23. García Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2020 [acceso 2021 Mar 22]; 93(1):60.e1---60.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>
24. Alcamí Pertejo J. La respuesta inmune frente a SARS-CoV-2, ¿un arma de doble filo? RIECS [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 22]; 5(1): 2530-2787. Disponible en: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2020.5.1.212>
25. Castro Iglesias D, Castro Iglesias M, Aguirre Castro CM. COVID-19 y la respuesta inflamatoria en la enfermedad reumática. Rev Elect Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. [Internet]. 2021 [acceso 2021 Abr 22]; 46(2). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/2586>.
26. Amezcua Gerra LM. Anotaciones breves sobre el síndrome de liberación de citocinas y el bloqueo terapéutico de la interleucina-6 en SARS-CoV-2/COVID-19. Arch Cardiol Mex [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 22]; 90(Supl). Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
27. Espinosa Rosales FJ. Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV-2. Acta Pediatr Mex. [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 22]; 41(Supl 1): S42-S50. Disponible en: <https://www.medgraphic.com/pdfs/actpedmx/amp-2020/apms201.pdf>
28. Triana Bedoya G, León Cardona L. Tormenta de citoquinas y SARS-CoV-2: El desafío inmunológico. Salutem Scientia Spiritus [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 22]; 6(Supl 1):161-166. Disponible en: <https://www.msn.com/es-co/tormenta-de-citoquinas-y-SARS-CoV-2.pdf>



29. Channappanavar R, Fehr A, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz D et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV Infected. Mice. [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 22]; 180-193. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>
30. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19. Journal of Infection. [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 22]; 80:607- 613. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
31. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 22]; 323 (11): 1061-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570>
32. Cepero Llauger K, Pardo Ramírez IK, Gómez León M. Respuesta inmunitaria y trombótica en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda en la neumonía por SARS-CoV-2. Anales Académ Cien Cuba [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 22]; 10(2): especial COVID-19. Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/reacc/article/view/483/858>
33. Pérez Cutiño M, Pardo Martínez D, Acosta Torres JR, Alonso Remedios A. Aproximación a la dinámica de la respuesta inmune en la infección por la COVID-19. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 23]; 15(3): 76-82. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>
34. Alfonso Accinelli R, Zhang Xu CM, Ju Wang JD, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. Rev Perú Med Exp Salud Pública. [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 23]; 37(2): 302-11. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp2020.372.5411>
35. Chuan Q, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 23]; 71(15):762-768. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161940>
36. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu Sh. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharmaceutical Analysis [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 23]; 10(2):102-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282863>
37. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 23]; 17:533-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203188>
38. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. Immunol Res. [Internet]. 2014 [acceso 2021 Abr 23]; 59: 118-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24845462>
39. Prompetchara E, Ketloy Ch, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 24]; 38(1):1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105090>
40. Merad M, et al. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol . [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 24]. 47(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
41. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, IP WK, Lee NLS, Chan HIS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol. [Internet]. 2004 [acceso 2021 Abr 24]; 136:95-103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15030519>
42. Parra Izquierdo V, Flores Sarmiento C, Romero Sánchez C. Inducción de “tormenta de citocinas” en pacientes infectados con SARS-CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad? Rev Colomb Gastroenterol. [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 25]; 35(Supl 1).Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.539>
43. Funk CJ, Wang J, Ito Y, Travanty EA, Voelker DR, Holmes KV, et al. Infection of human alveolar macrophages by human coronavirus strain 229E. J General Virol. [Internet]. 2012 [acceso 2021 Abr 25]; 93:494-503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2290214>
44. Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation síndrome and cytokine directed therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol. [Internet]. 2014 [acceso 2021 Abr 25]; 28(2):277-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24974063>
45. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. J Microbiol, Immunol and Infect. [Internet]. 2020 [acceso 2021 Abr 25]; 53(3): 368-370. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205092>