

REPORTE BREVE N° 32

FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO EN PACIENTES CON COVID-19

Última actualización: 30 de junio de 2020



REPORTE BREVE N° 32: FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO EN PACIENTES CON COVID-19.

INTRODUCCIÓN.

Al 30 de junio de 2020, en Perú, se han presentado 282 365 casos positivos de COVID-19 y 9504 fallecidos (letalidad del 3.37%), con más de 10 000 hospitalizados (1 183 con empleo de ventilación mecánica) (MINSA 2020).

Se conoce poco acerca del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) y el curso fisiopatológico del COVID-19. En la literatura, se viene estudiando y describiendo, las características de la respuesta del sistema inmunitario frente a la infección por el virus SARS-CoV-2, postulándose el papel de las citocinas y otras moléculas en el desarrollo de formas severas de COVID-19, así como la presencia de la “tormenta de citocinas” como parte del proceso patológico. El entendimiento de la respuesta inmune frente al SARS-CoV-2 es de relevancia para la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y para la identificación de posibles factores pronósticos y potenciales nichos para intervenciones terapéuticas en el manejo de pacientes con COVID-19. Por ello, es útil revisar el cuerpo de evidencia que respalda lo que se conoce hasta la fecha sobre la respuesta inmunitaria frente a la infección por SARS-CoV-2.

MÉTODOS.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de literatura científica hasta el 30 de junio de 2020, con el objetivo de identificar documentos que describan la respuesta del sistema inmunitario frente al SARS-CoV-2. Para ello, se buscó evidencia en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. También se realizó una búsqueda manual en las páginas web de instituciones líderes en salud e investigación como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), sociedad de especialistas internacionales, entre otras, que pudieran incluir información útil para el presente reporte. Asimismo, se revisó la página web www.clinicaltrials.gov y el International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) de la OMS, para poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, que pudieran brindar información útil para el reporte. Además, debido a lo reciente de la enfermedad y a la generación en tiempo real de nueva evidencia, se revisó en los sitios web medRxiv (www.medrxiv.org) y bioRxiv (www.biorxiv.org) para identificar preimpresiones (también denominadas prepublicaciones o preprint [por su nombre en inglés]). Finalmente, luego de tenerse identificado documentos de estas fuentes, se revisó de forma manual el listado de referencias bibliográficas de cada documento, con la finalidad de identificar nuevos documentos útiles para el reporte.

REPORTE BREVE N° 32: FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO EN PACIENTES CON COVID-19.

RESULTADOS.

A continuación, se describirá la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 enfocada desde la respuesta del sistema inmunitario. En líneas generales, se señala que el SARS-CoV-2 se uniría al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) de la superficie de la célula huésped (principalmente de los neumocitos) para comenzar su ciclo de replicación y liberación viral. Este proceso activaría la participación de las células epiteliales, endoteliales y los macrófagos, liberándose distintos tipos de citocinas que atraerían a más macrófagos, monocitos, y células T al sitio de la infección, produciéndose un estado de inflamación local. En el caso de los pacientes con COVID-19 graves, se describe que estos presentarían una liberación exagerada de citocinas asociado a la presencia de daño a órganos, proceso descrito como “tormenta de citocinas”.

En la literatura se describe que el primer paso para la infección por SARS-CoV-2 es la unión de este virus a una célula huésped, a través del contacto entre su proteína estructural S (spike) al receptor de ACE-2 de las células epiteliales pulmonares (Tay et al. 2020, Tufan, GÜLER, and Matucci-Cerinic 2020). Para el COVID-19, se postula en base a estudios previos en otros coronavirus que, al darse esta unión, la proteína S es escindida por las proteasas de la célula huésped para revelar el dominio S2, que permitiría la fusión de la membrana viral-huésped, conllevando a la entrada del virus a la célula huésped y a la producción de TNF- α (Tufan, GÜLER, and Matucci-Cerinic 2020, Soy et al. 2020). Series de casos en pacientes con COVID-19 en China y en estudios previos sobre otros coronavirus, han descrito que la presentación clínica de la enfermedad y los órganos afectados se corresponden con la distribución del receptor ACE-2 en el organismo (en donde este receptor presenta su mayor expresión en las células alveolares epiteliales, cardíacas, renales, intestinales y células endoteliales) (Huang et al. 2020, Ding et al. 2004). Por otro lado, se postula que el SARS-CoV-2 también se podría unir a la proteína DC-SIGN y proteínas relacionadas con DC-SIGN (DC-SIGNR, L-SIGN), molécula altamente expresada en células dendríticas y macrófagos, así como a la cadena beta de las porfirinas dentro de los eritrocitos (Yuki, Fujiogi, and Koutsogiannaki 2020). De este modo, a la fecha, se describe que el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula huésped se da por la interacción de la proteína S del virus con el receptor ACE-2 celular. Asimismo, se postula otros potenciales receptores, aunque la información es preliminar. Por ello, se requiere estudios para determinar el proceso de ingreso del SARS-CoV-2 a las distintas células implicadas en la respuesta inmunitaria frente a esta infección.

El siguiente proceso en la infección por SARS-CoV-2 sería la replicación activa y la liberación del virus. Al respecto, la literatura técnica encontrada consiste en artículos de revisión narrativa donde se plantean el posible proceso de respuesta inmunitaria que ocurriría en pacientes con COVID-19. Estas propuestas se dan en base a la similitud de este virus con otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) y a los reportes que muestran un incremento de moléculas como las citocinas en pacientes con COVID-19. Es menester notar que a la fecha no se tiene evidencia empírica que directamente haya determinado los procesos específicos que son parte de la fisiopatología del COVID-19 (Ye, Wang, and Mao 2020, Schett et al. 2020, Soy et al. 2020, Tufan, GÜLER, and Matucci-Cerinic 2020, Tay et al. 2020, Yuki, Fujiogi, and Koutsogiannaki 2020). Por ello,

REPORTE BREVE N° 32: FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO EN PACIENTES CON COVID-19.

son necesarios estudios de ciencias básicas y virología básica para la determinación de los procesos de replicación viral del COVID-19, y de este modo, potenciales nichos terapéuticos.

A la fecha, se postula que el ingreso del virus a la célula huésped conlleva a una piroptosis y liberación de moléculas como ATP, ácidos nucleicos y oligómeros. Estos compuestos serían reconocidos por las células epiteliales vecinas, las células endoteliales y los macrófagos alveolares, desencadenándose la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias; tales como: la interleucina-6 (IL-6), proteína-10 inducida por IFN γ (IP-10), proteína inflamatoria de macrófagos 1 α y 1 β y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1) (Tay et al. 2020, Soy et al. 2020, Zhang B and et al. 2020, Ye, Wang, and Mao 2020). La destrucción de células epiteliales pulmonares coincidiría con el hecho de que la lesión pulmonar temprana en esta infección a menudo se observa en la vía aérea distal (Tay et al. 2020, Sinha P, Matthay MA, and CS 2020). Las células epiteliales, los macrófagos alveolares (ubicados en el lado apical del epitelio) y las células dendríticas (ubicadas debajo del epitelio) son las responsables de la inmunidad innata en las vías respiratorias; es decir, son la primera respuesta inmunitaria ante el SARS-CoV-2 hasta que entre a participar la inmunidad adaptativa (Tay et al. 2020, Tufan, GÜLER, and Matucci-Cerinic 2020). A su vez, las citocinas y quimiocinas liberadas por las células epiteliales, endoteliales y macrófagos atraerían a más macrófagos, monocitos y células T al sitio de la infección, lo que produce un mayor estado de inflamación (con la adición de IFN- γ producido por las células T), estableciéndose un circuito de retroalimentación proinflamatoria (Soy et al. 2020, Zhang B and et al. 2020, Ye, Wang, and Mao 2020). Las células T específicas llegarían al sitio de infección, donde pueden eliminar las células infectadas a través del desarrollo de anticuerpos neutralizantes, produciéndose un bloqueo de la infección viral y permitiendo a los macrófagos alveolares reconocer a estos virus neutralizados presentándose procesos de apoptosis y eliminación mediante fagocitosis (Soy et al. 2020, Zhang B and et al. 2020, Ye, Wang, and Mao 2020). De este modo, en los pacientes con COVID-19, la infección por SARS-CoV-2 y la destrucción de las células pulmonares conduce a una respuesta inmune local, reclutando macrófagos y monocitos que responden a la infección, liberándose citocinas y preparándose la respuesta inmune adaptativa de células T y B. En la mayoría de pacientes con COVID-19, este proceso de respuesta inmunitaria sería capaz de controlar la infección.

A pesar de que el aumento de los niveles de citocinas es algo que ocurre de manera general en un proceso inflamatorio, algunos clínicos e investigadores señalan la presencia de niveles séricos de citocinas en valores muy elevados, en conjunto al daño de órganos en pacientes con COVID-19 que presentan una forma grave de la enfermedad. El proceso descrito es denominado “tormenta de citocinas”. Al respecto, no existe una definición reconocida ampliamente para el concepto “tormenta de citocinas” (Tisoncik et al. 2012). El National Cancer Institute lo define como una reacción inmunitaria potente en la cual el cuerpo libera demasiadas citocinas a la sangre de forma muy rápida, siendo que la “tormenta de citocinas” puede ocurrir como resultado de una infección, afección autoinmune u otra enfermedad o después del tratamiento con algunos tipos de inmunoterapia y que los signos y síntomas de su presentación incluyen fiebre alta, inflamación y fatiga severa y náuseas (National Cancer Institute). El proceso denominado “tormenta de citocinas” describiría un estado de hiperactividad del sistema inmunitario en el cual existe un nivel sérico de citocinas (interleucinas [IL], interferones

REPORTE BREVE Nº 32: FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO EN PACIENTES CON COVID-19.

[IFN], factor de necrosis tumoral [TNF, por sus siglas en inglés], entre otros mediadores) muy por encima de valores normales, de forma aguda, que condiciona daño a nivel de órganos, pudiéndose presentar shock séptico e insuficiencia multiorgánica, debido a una respuesta no bien regulada del sistema inmunitario como parte de la fisiopatología frente a un estímulo. La presencia de este proceso debido a una causa infecciosa (descrito en pacientes con citomegalovirus, virus Epstein-Barr, estreptococos del grupo A, virus influenza, SARS-CoV, MERS-CoV, e infección por el SARS-CoV-2 en el caso de COVID-19) o no infecciosa (descrito en esclerosis múltiple, pancreatitis, enfermedad de injerto contra huésped y síndrome de disfunción orgánica múltiple) señalaría que el daño producido en el huésped no se debería únicamente al proceso de infección viral sino también a la respuesta del sistema inmunológico, la cual causaría daño al propio huésped (Tisoncik et al. 2012, Sinha P, Matthay MA, and CS 2020).

Respecto al contexto del COVID-19, en la revisión de la literatura, no se ha encontrado publicaciones que describan cómo se define una “tormenta de citocinas” en estos pacientes o estudios que evidencien este proceso en pacientes con COVID-19; a pesar del extendido empleo del término en publicaciones sobre COVID-19. La literatura en COVID-19 señala, únicamente, que la “tormenta de citocinas” se estaría presentando en pacientes con formas graves de COVID-19. Esta afirmación se basa en hallazgos realizados en series de casos que describen el elevado valor sérico de interferon gamma (IFN γ), IL-6 y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF, por sus siglas en inglés) y la presencia de un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), encontrados en un subgrupo de pacientes con COVID-19 (Zhang B and et al. 2020, Qin et al. 2020, Wu et al. 2020, Wan et al. 2020). Estos hallazgos, según se menciona en diversos artículos de revisión narrativa sobre la fisiopatología del COVID-19, serían similares a lo que se ha llamado previamente “tormenta de citoquinas” en casos de infección por otros coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV), asociada también a la presentación de desenlaces clínicos graves (Soy et al. 2020, Tisoncik et al. 2012, Zhang B and et al. 2020, Ye, Wang, and Mao 2020, Huang et al. 2005). Sin embargo, en la literatura, únicamente se describe la presencia de un síndrome de liberación de citocinas en altos valores séricos y daño de órganos en el huésped, acorde a las características descritas para una “tormenta de citocinas” en algunos pacientes con infección por estos coronavirus (Kim et al. 2016, Channappanavar and Perlman 2017), no disponiéndose de una definición específica de la “tormenta de citocinas”, ni evidencia empírica que sustente la presencia de este proceso en la infección por estos coronavirus. Así, la propuesta de una “tormenta de citocinas” en pacientes con COVID-19 se basa en la similitud entre los hallazgos de elevación de citocinas séricas y daño a órganos en pacientes con esta enfermedad y los hallazgos descritos en la infección por otros coronavirus, como el SARS-CoV o el MERS-COV; pero no en evidencia empírica que sustente la presencia de este proceso en pacientes con COVID-19.

Aunque los niveles séricos de IL-6 se encuentran elevados en pacientes con COVID-19, estos son inferiores a los niveles de IL-6 reportados en pacientes con SDRA debida a otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV). Los valores de IL-6 reportados en infecciones por otros coronavirus son 10 a 40 veces más altos que los observados en pacientes con COVID-19; incluyendo los pacientes más graves –quienes presentan los mayores valores séricos de IL-6– (Sinha P, Matthay MA, and CS 2020). Este hecho plantea un serio cuestionamiento en torno a la hipótesis de la “tormenta de citocinas” especialmente porque, comparados con los pacientes con SDRA debido a otros

REPORTE BREVE N° 32: FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO EN PACIENTES CON COVID-19.

coronavirus, los pacientes con COVID-19 presentan mayor proporción de desenlaces severos con valores de citocinas inferiores. Al respecto, se postula que la respuesta inmunitaria frente a la infección por SARS-CoV-2, produce una lesión pulmonar temprana, debido a la destrucción de células epiteliales pulmonares, lo que explicaría el daño en pacientes con COVID-19; a pesar de los menores valores séricos de interleucinas respecto a infecciones por otros coronavirus (Sinha P, Matthay MA, and CS 2020).

Por otro lado, en la literatura se describe diferencia tanto en carga de enfermedad como en severidad entre pacientes pediátricos y adultos con COVID-19 (Huang et al. 2020). En cuanto a los posibles mecanismos que explicarían la diferencia entre niños y adultos frente al SARS-CoV-2, se señala que los niños tendrían menor expresión de ACE2, lo que limitaría la entrada del SARS-CoV-2 a las células hospederas. Asimismo, se señala que, con el envejecimiento, la estimulación continua del sistema de antígenos y la involución tímica conducirían a un cambio en la distribución del subconjunto de células T vírgenes a células T de memoria central, células T efectoras y células T efectoras de memoria. Este proceso se acompañaría de la pérdida de expresión de moléculas coestimuladoras como CD27 y CD28, lo que determina una mayor susceptibilidad a las infecciones. También se describe que, la presencia simultánea de otros virus en la mucosa, los pulmones y las vías respiratorias (común en niños pequeños) generaría un estado de competencia entre el SARS-CoV-2 y otros virus y bacterias, limitando su crecimiento. Para estos mecanismos postulados, a la fecha, no hay estudios en pacientes con COVID-19 que aporten evidencia que los sustente. De hecho, lo descrito estaría basado en lo encontrado en pacientes con infección por otros coronavirus, para los cuáles, de igual forma, se presenta mayor daño con el incremento de la edad del paciente.

Con ello, la literatura científica viene describiendo el proceso que ocurriría en los pacientes que presentan una infección por SARS-CoV-2. La evidencia que respalda estas propuestas se basa en series de casos de pacientes con COVID-19 que describen un incremento de citocinas a nivel sérico y daño a órganos en casos graves de la enfermedad, lo que se correspondería con la respuesta inmunitaria reportada en estudios previos sobre otros coronavirus. Sin embargo, a la fecha, no se dispone de evidencia concluyente respecto a los mecanismos que regulan la respuesta inmunitaria frente a la infección por SARS-CoV-2. Se hace necesario mayor investigación de ciencias básicas y fisiopatología respecto a la respuesta del sistema inmunitario frente a una infección por SARS-CoV-2.

Asimismo, no se dispone de evidencia empírica que determine la presencia del proceso de “tormenta de citocinas” en pacientes con COVID-19. Es menester notar que esta hipótesis se ha postulado solo en base a la similitud que se tendría en el incremento de los niveles de citocinas séricas en pacientes con COVID-19 con lo reportado en pacientes con infección por otro coronavirus, a pesar que el incremento reportado de citocinas en pacientes con COVID-19 sería muy inferior al encontrado en otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV). Así, es necesario que se realicen estudios de ciencias básicas y de fisiopatología para corroborar la hipótesis de una “tormenta de citocinas” en COVID-19, y a determinar si su presencia ayuda a identificar subgrupos con características clínicas definidas con potenciales posibilidades terapéuticas específicas.

REPORTE BREVE N° 32: FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO EN PACIENTES CON COVID-19.

De este modo, se denota la necesidad de estudios que determinen el proceso fisiopatológico en los pacientes con COVID-19, con énfasis en determinar que procesos de respuesta inmunitaria se estarían asociando a la presencia de desenlaces clínicos severos con miras a la identificación de nichos terapéuticos de utilidad para esta enfermedad.

ANÁLISIS.

La evidencia sobre la respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2 proviene de revisiones narrativas y opiniones que postulan un proceso de respuesta fisiopatológica frente a esta enfermedad similar a la descrita previamente en otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV). Para esta afirmación, los autores de estos documentos se basan en la similitud del SARS-CoV-2 con estos coronavirus y con los hallazgos descritos en las series de casos de pacientes con COVID-19, en las que se encuentra elevaciones de citocinas. La escasez de evidencia empírica, resalta la necesidad de un mayor estudio de la fisiopatología del COVID-19, en especial en el área de la inmunología, ya que ello ayudaría a entender mejor el curso de la enfermedad y además ayudaría a proponer potenciales nichos terapéuticos.

Acerca de la denominada “tormenta de citocinas”, no existe una definición aceptada sobre este proceso (Tisoncik et al. 2012). Este proceso implicaría que los niveles de citocinas liberadas ante un estímulo causan daño a las células y órganos del huésped. Dada la inexistencia de una definición estandarizada, no es claro poder distinguir cuando una respuesta inflamatoria es adecuada y cuando no (Tisoncik et al. 2012, Sinha P, Matthay MA, and CS 2020). Asimismo, los niveles séricos de las citocinas no necesariamente implican el grado de severidad de la enfermedad, además que existen procesos interrelacionados entre la liberación y la respuesta frente a su liberación que no necesariamente son uniformes en el huésped según el grado de severidad de la enfermedad (Clark 2007). Esto, limita la utilidad del enfoque de la “tormenta de citocinas” para plantear potenciales intervenciones terapéuticas, como el uso de fármacos para reducir la liberación y valores séricos de algún tipo de citocina, en base a los valores séricos de las citocinas, además de no poderse delimitar de forma clara el momento oportuno en el curso de la enfermedad para indicar una intervención.

Para el caso específico de COVID-19, tampoco se ha definido claramente qué implica una “tormenta de citocinas”, ni se dispone de estudios que hayan verificado su existencia como parte del proceso fisiopatológico en pacientes con COVID-19. A la fecha, únicamente se dispone de artículos de revisión narrativa y series de casos de pacientes con COVID-19 que describen la presencia de una “tormenta de citocinas” en pacientes con formas graves de COVID-19 en base a los elevados niveles séricos de citocinas, incluyendo la IL-6 reportados en pacientes con COVID-19, similar a lo reportado en pacientes con SDRA por otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV). La implicancia de describir y verificar la existencia de una “tormenta de citocinas” y su rol fisiopatológico en la clínica de la enfermedad severa y crítica en pacientes con COVID-19, permitiría identificar posibles intervenciones terapéuticas como es el uso de medicamentos que

REPORTE BREVE N° 32: FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO EN PACIENTES CON COVID-19.

inhiban la liberación o regulen los niveles séricos de citocinas. Sin embargo, a pesar que los pacientes con COVID-19 presentan niveles de citocinas por debajo de los descritos en pacientes con SDRA por otros coronavirus, el SDRA se presenta en una mayor proporción en los pacientes con COVID-19. Esto, podría señalar que el daño en pacientes con COVID-19 posiblemente no esté totalmente explicado por la elevación de las citocinas séricas (la “tormenta de citocinas”), sino de otros procesos, como un daño temprano de las células epiteliales pulmonares. Lo descrito señala la necesidad de mayor estudio acerca de la fisiopatología del COVID-19 para la identificación de potenciales intervenciones terapéuticas.

Por ello, con la evidencia disponible a la fecha, no habría un consenso ampliamente aceptado respecto a la definición de tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19 ni evidencia que confirme la presencia de este proceso en estos pacientes, por lo que el empleo de este término en el contexto de COVID-19 aún es una hipótesis de trabajo que debe ser corroborada con la evidencia empírica que surja de estudios de ciencias básicas y clínicos. A pesar de ello, el empleo del término “tormenta de citocinas” es popularmente empleado para explicar el proceso fisiopatológico observado en los casos graves por esta enfermedad, lo que ha llevado a muchos a proponer tratamientos en base a esta propuesta aun preliminar de la fisiopatología del SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES.

Con la evidencia disponible al 30 de junio de 2020, no es posible concluir respecto a los mecanismos de la respuesta inmunitaria que se presentan durante la infección por SARS-CoV-2. Asimismo, no se encuentra establecida una definición respecto a la “tormenta de citocinas” en pacientes con COVID-19, no existiendo evidencia que confirme la presencia de este evento, por lo que no se puede concluir sobre su presencia como parte del proceso fisiopatológico en pacientes con COVID-19. La mayor parte de los documentos disponibles a la fecha son artículos de revisión narrativa que postulan posibles mecanismos de la respuesta inmunológica y la “tormenta de citocinas” en base a las similitudes encontradas en series de casos sobre COVID-19 con estudios previos en otros coronavirus, no existiendo estudios que presenten resultados concluyentes en cuanto a la respuesta inmunológica frente al SARS-CoV-2. Por ello, se hace necesario disponer de estudios de ciencias básicas e inmunofisiopatología que determinen el proceso de respuesta inmunitaria en los pacientes con COVID-19, incluyendo determinar la participación de las citocinas en el proceso patológico de pacientes con COVID-19, con una consecuente identificación de potenciales nichos terapéuticos.

**REPORTE BREVE Nº 32: FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO EN PACIENTES
CON COVID-19.****REFERENCIAS.**

- Channappanavar, Rudragouda, and Stanley Perlman. 2017. "Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology." *Seminars in immunopathology*.
- Clark, Ian A. 2007. "The advent of the cytokine storm." *Immunology and cell biology* 85 (4):271.
- Ding, Yanqing, Li He, Qingling Zhang, Zhongxi Huang, Xiaoyan Che, Jinlin Hou, Huijun Wang, Hong Shen, Liwen Qiu, and Zhuguo Li. 2004. "Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways." *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 203 (2):622-630.
- Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, and Xiaoying Gu. 2020. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." *The lancet* 395 (10223):497-506.
- Huang, Kao-Jean, Ih-Jen Su, Michel Theron, Yi-Chun Wu, Shu-Kuan Lai, Ching-Chuan Liu, and Huan-Yao Lei. 2005. "An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients." *Journal of medical virology* 75 (2):185-194.
- Kim, Eu Suk, Pyoeng Gyun Choe, Wan Beom Park, Hong Sang Oh, Eun Jung Kim, Eun Young Nam, Sun Hee Na, Moonsuk Kim, Kyoung-Ho Song, and Ji Hwan Bang. 2016. "Clinical progression and cytokine profiles of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection." *Journal of Korean medical science* 31 (11):1717-1725.
- MINSA. 2020. "Sala Situacional. COVID-19 Perú." https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp.
- National Cancer Institute. "cytokine storm." <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cytokine-storm>.
- Qin, Chuan, Luoqi Zhou, Ziwei Hu, Shuoqi Zhang, Sheng Yang, Yu Tao, Cuihong Xie, Ke Ma, Ke Shang, and Wei Wang. 2020. "Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China." *Clinical Infectious Diseases*.
- Schett, Georg, Bernhard Manger, David Simon, and Roberto Caporali. 2020. "COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis." *Nature Reviews Rheumatology*:1-6.
- Sinha P, Matthay MA, and Calfee CS. 2020. "Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19?". <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2767939?fbclid=IwAR2jrjRK5a9JbCojE-cBI106BZ8wo5CC9f9TzqdCkTt03fJ7itc-RV43-k>.
- Soy, Mehmet, Gökhan Keser, Pamir Atagündüz, Fehmi Tabak, Işık Atagündüz, and Servet Kayhan. 2020. "Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment." *Clinical Rheumatology*:1.
- Tay, Matthew Zirui, Chek Meng Poh, Laurent Rénia, Paul A MacAry, and Lisa FP Ng. 2020. "The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention." *Nature Reviews Immunology*:1-12.
- Tisoncik, Jennifer R, Marcus J Korth, Cameron P Simmons, Jeremy Farrar, Thomas R Martin, and Michael G Katze. 2012. "Into the eye of the cytokine storm." *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 76 (1):16-32.
- Tufan, Abdurrahman, ASLIHAN AVANOĞLU GÜLER, and Marco Matucci-Cerinic. 2020. "COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs." *Turkish Journal of Medical Sciences* 50 (SI-1):620-632.

**REPORTE BREVE N° 32: FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO EN PACIENTES
CON COVID-19.**

- Wan, Suxin, Qingjie Yi, Shibing Fan, Jinglong Lv, Xianxiang Zhang, Lian Guo, Chunhui Lang, Qing Xiao, Kaihu Xiao, and Zhengjun Yi. 2020. "Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients." *British Journal of Haematology* 189 (3):428-437.
- Wu, Huan, Hongmin Zhu, Chunhui Yuan, Cong Yao, Wei Luo, Xin Shen, Jun Wang, Jianbo Shao, and Yun Xiang. 2020. "Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China." *JAMA Network Open* 3 (6):e2010895-e2010895.
- Ye, Qing, Bili Wang, and Jianhua Mao. 2020. "The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19." *Journal of infection* 80 (6):607-613.
- Yuki, Koichi, Miho Fujiogi, and Sophia Koutsogiannaki. 2020. "COVID-19 pathophysiology: A review." *Clinical immunology*:108427.
- Zhang B, and et al. 2020. "Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. Preprint at medRxiv ". <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028191>.