

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Células inmunitarias mediadas de la inflamación sistémica en pacientes con COVID-19

Immune-mediated cells of systemic inflammation in patients with COVID-19

Dayana Aracely León-Pallasco^{1*} , Mario Leopoldo Sunta-Ruiz¹ , Edwin Marcelo Miranda-Solis¹ 

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Matriz Ambato. Ecuador

*Autor para la correspondencia: ma.dayanaalp98@uniandes.edu.ec

Recibido: 16 de junio del 2024

Aprobado: 29 de julio del 2024

RESUMEN

SAR-CoV-2 es un tipo de coronavirus que causa una enfermedad denominada COVID-19, que ha sido la causa de una pandemia mundial. Alrededor de un 80% de los infectados son asintomáticos y el restante son casos moderados de sintomatología no específica como malestar general, fiebre, mialgias, cefalea, rinorrea, tos seca y deposiciones líquidas. El índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) elevado, es predictor de mortalidad por COVID-19 severo. En estudios publicados se visualiza un 49,1% de los fallecidos tuvo afectación pulmonar mayor al 75%, y en los sobrevivientes sucedió en el 19,6% (RR: 1,54, p=0,001). Y cabe destacar que, no se conoce con exactitud como se correlacionan las múltiples vías de respuestas involucradas para la eliminación de las células infectadas. Las respuestas inmunitarias intervienen en gran manera en la infección, tanto la

innata como la adaptativa. Existe una unión de SARS-CoV-2 con las células que expresan ACE2, como las células alveolares tipo2. Las manifestaciones clínicas producidas por el SARS-CoV-2 comprenden algunas células inmunitarias intervinientes como las células NK, linfocitos B, linfocitos T CD4+ y CD8+ en pacientes con condiciones moderadas y graves de COVID-19. Esta investigación consiste, en un estudio observacional, descriptivo y de carácter retrospectivo en donde se enfoca la búsqueda de información en base de datos confiables; es una revisión bibliografía, sistémica y de metaanálisis sobre células inmunitarias mediadoras de la inflamación sistémica en pacientes con COVID-19. De esta manera, como objetivo principal de esta revisión, es exponer las características inmunitarias de las diferentes respuestas asociadas en la inflamación.

Palabras clave: inflamación sistemática, células inmunitarias, COVID-19 y SARS-CoV-2

ABSTRACT

SAR-CoV-2 is a type of coronavirus that causes a disease called COVID-19, which has been the cause of a global pandemic. About 80% of those infected are asymptomatic and the remainder are mild cases with non-specific symptomatology such as malaise, fever, myalgia, headache, rhinorrhoea, dry cough and watery stools. An elevated systemic immune-inflammatory index (IIS) is a predictor of mortality from severe COVID-19. In published studies, 49.1% of those who died had lung involvement greater than 75%, and in survivors this occurred in 19.6% (RR: 1.54, $p=0.001$). Importantly, it is not known exactly how the multiple pathways of responses involved in the elimination of infected cells correlate.

Immune responses are highly involved in both innate and adaptive infection. There is binding of SARS-CoV-2 to ACE2-expressing cells, such as alveolar type 2 cells. The clinical manifestations produced by SARS-CoV-2 include some intervening immune cells such as NK cells, B lymphocytes, CD4+ and CD8+ T lymphocytes in patients with moderate and severe COVID-19 conditions. This research consists of an observational, descriptive and retrospective study focusing on the search for information in a reliable database; it is a literature review, systemic and meta-analysis on immune cells mediating systemic inflammation in patients with COVID-19. Thus, the main objective of this review is to expose the immune characteristics of the different responses associated with inflammation.

Keywords: systematic inflammation, immune cells, COVID-19 and SARS-CoV-2

Cómo citar este artículo:

León-Pallasco DA, Sunta-Ruiz ML, Miranda-Solis EM. Células inmunitarias mediadas de la inflamación sistémica en pacientes con COVID-19. Gac Med Est [Internet]. 2024 [citado día mes año]; 5(2):e488. Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/488>

INTRODUCCIÓN

SAR-CoV-2 es un tipo de coronavirus que causa una enfermedad denominada COVID-19, que ha causado una pandemia mundial. Comprende algunos síntomas respiratorios relativamente leves, aunque en algunos pacientes ha generado complicaciones en las que se ven afectados múltiples órganos. Alrededor de un 80 % de los infectados son asintomáticos y el restante son casos leves de sintomatología no específica como malestar general, fiebre, mialgias, cefalea, rinorrea, tos seca y deposiciones líquidas. Las formas infecciosas debido a SARS-CoV-2 se asocian a una producción excesiva de citocinas proinflamatorias, lo que ahora se denomina “tormenta de citocinas”.⁽¹⁾

El índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) elevado es predictor de mortalidad por COVID-19 severo. En estudios publicados se visualiza un 49, 1 % de los fallecidos tuvo afectación pulmonar mayor al 75 %, y en los sobrevivientes sucedió en el 19, 6 % (RR:



1,54, $p=0,001$). Es decir, comprometió más de 650 millones de casos confirmados y más de 6 millones de fallecidos. América supera los 150 millones, en Ecuador supera los 3 millones de casos confirmados con una tasa de letalidad que redondea el 5%. Esto se debe al que paciente puede progresar hacia la hipoxemia por el daño pulmonar y presentar distrés respiratorio; el cuadro inflamatorio sistémico puede desencadenar un cuadro crítico.⁽²⁾

Las respuestas inmunitarias intervienen en gran manera en la infección, tanto la innata como la adaptativa. Hay que comprender, que diferentes mecanismos son activados dependientes de la activación de la respuesta. Como es el caso de la respuesta innata, en la que es participe las células epiteliales del tracto respiratorio por el reconocimiento del los receptores tipo Toll (TLR) para reacciones con mediadores inflamatorios. A diferencia de la adaptativa en la que se divide en respuestas humorales y celulares; y debe existir una correlación en cada una de las células comprometidas, como es el caso de los linfocitos y la producción de anticuerpos.⁽³⁾

Las manifestaciones bioquímicas son causadas en gran parte por la evasión de las respuestas inmunes por parte del virus, en caso contrario, si se efectúan, existe una unión de SARS-CoV-2 con las células que expresan ACE2, como las células alveolares tipo 2. Es importante mencionar la estimulación de la inmunidad humoral y celular del cuerpo que trabajan en conjunto para designar un perfil de anticuerpos contra el virus SARS-Cov-2 para la producción de IgM e IgG. Comprende de un paso fundamental en la producción excesiva de citocinas por parte de un sistema inmunitario desregulado.⁽⁴⁾

Las manifestaciones clínicas producidas por el SARS-CoV-2 comprenden algunas células inmunitarias intervinientes como las células NK, linfocitos B, linfocitos T CD4+ y CD8+ en pacientes con condiciones moderadas y graves de COVID-19. A su vez, se reaccionan las células NK y los macrófagos para la contención y eliminación viral en las primeras etapas de la infección. Todo se basa en la respuesta humoral y la respuesta de los linfocitos T citotóxicos para la resolución completa. Y cabe destacar que, no se conoce con exactitud como se correlacionan las múltiples vías de respuestas involucradas para la eliminación de las células infectadas.⁽⁵⁾

Las evidencias encontradas en los artículos científicos, muestran porcentajes altos de pacientes contagiados con COVID-19 en quienes, se desarrolló una inflamación sistémica relacionado con mortalidad. Lo que requiere, indagar en la proyección de la enfermedad para entender los síntomas que transcurren cuando se activan diferentes mecanismos inmunitarios. La importancia de conocer, las circunstancias principales de una inflamación sistémica y así comprender la participación de las células inmunitarias que se desarrollan dependiente de la activación mediada para su inicio.

Es fundamental conocer los resultados, de las diferentes evidencias clínicas de inflamación sistemática causada por COVID-19, para poder desarrollar nuevas investigaciones a cerca de una interpretación correcta del paciente, es por ello que este trabajo se enfocó en la



evolución de factores inmunitarios asociados o involucrados en la inflamación sistémica en revisiones bibliográficas, sobre su incidencia, mortalidad y caracterización, debido a la ausencia de investigaciones publicadas previamente.

El objetivo principal de esta revisión es exponer las características inmunitarias asociadas en la inflamación sistémica de una enfermedad infecciosa muy frecuente (COVID-19) producida por células inmunitarias. Con la finalidad de que este artículo tenga un impacto significativo en concepción de como describir el manejo de la etiología y la relación con la inflamación sistémica, la interpretación correcta y los defectos asociados llevados a cabo para el correcto manejo de esta, haciendo énfasis en las manifestaciones y los diversos diagnósticos. Así como derivar conclusiones sobre cómo los inmunólogos, microbiólogos y los médicos deben considerar esta enfermedad, cuando se obtenga una alteración de la respuesta inmune.

MÉTODO

Los estudios se identificaron mediante la búsqueda de datos electrónicos confiables, escaneo de listas de referencias de artículos y la consulta con los expertos en el área de Psicología. Se emplearon artículos tanto en español y en inglés. Esta búsqueda se aplicó a Medline, Embase, Pre-Medline. Se revisaron las bases de datos Cochrane y DARE así como PubMed. Lo que consta es una búsqueda bibliográfica actualizada limitada entre el junio de 2018 hasta junio de 2023.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda, DeCS y Mesh para buscar los registros de ensayos y bases de datos: inflamación sistemática, células inmunitarias, COVID-19 con una temporalidad de búsqueda de los últimos 5 años de publicación.

Esta investigación, fue realizada de forma independiente de una manera estandarizada no cegada por 2 revisores. Los desacuerdos entre los revisores se resolvieron por consenso. Un autor de la revisión obtuvo los siguientes datos de los estudios incluidos y el segundo autor verifico los datos extraídos. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión entre los dos autores de la revisión; si no se puede llegar a un acuerdo, está previsto que un tercer autor decida. Se estableció contacto con cinco autores especialistas en el área de Inmunología y Semiología para obtener información adicional. Todos respondieron y proporcionaron las fuentes confiables para la realización de la investigación.

Se extrajo información de cada ensayo incluido: 1 las características de los pacientes (incluida la edad, el estadio, la gravedad de la enfermedad y el método de inflamación); 2 tipo de intervención (respuestas inmunitarias, la gravedad de la inflamación y los factores asociados a dicha enfermedad); 3 tipo de medida de resultado (incluido el diagnóstico eficaz, la clasificación y el pronóstico), la ausencia de factores asociados, la duración del seguimiento, los efectos después de la intervención, el número de pacientes con secuelas que contuvieran la enfermedad.



De manera que se excluyeron los artículos en los que constaban de criterios como factores sociológicos, la influencia, status del paciente o temas que no estén relacionados con la inflamación sistémica ya que, dentro de la inflamación, se encuentran muchas patologías, pero no son relacionadas a dicha investigación. También, criterios de exclusión fueron múltiples factores no inflamatorios que puedan desencadenar la respuesta inmunitaria exagerada, ya que este artículo incluye solo células inmunitarias que desencadenan inflamación sistémica.

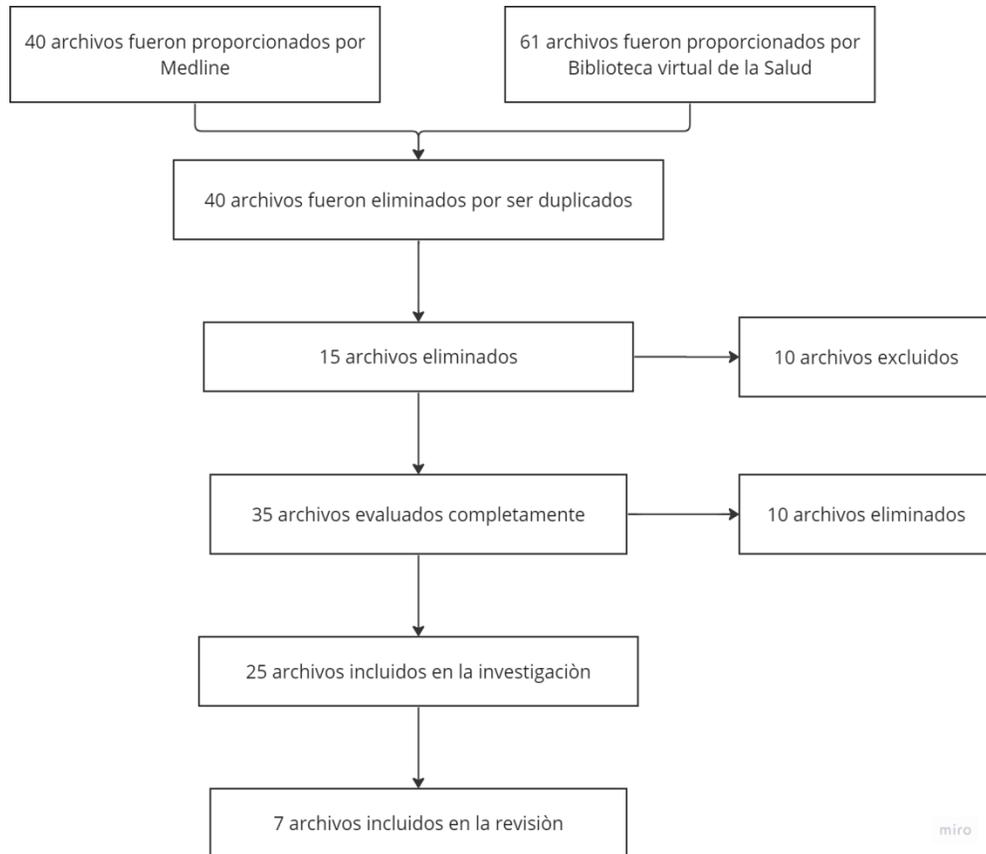


Figura 1. Método de Prisma, evaluar los artículos encontrados en la base de datos

RESULTADOS

Se identificaron un total de 30 estudios con 15 ensayos para su inclusión en la revisión. La búsqueda en las bases de datos Medline, proporcionó un total de 101 citas. Después de ajustar los duplicados, 60 permanecieron. De estos, 15 estudios fueron descartados porque después de revisar los resúmenes parecía que estos artículos claramente no cumplían con los criterios. Diez estudios adicionales se descartaron porque el texto completo del estudio no estaba disponible o el documento no pudo traducirse de manera viable al inglés. El texto completo de las 45 citas restantes se examinó con más detalle. Al parecer, 10 estudios no cumplieron con los criterios de inclusión descritos. 35 estudios



cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en la revisión sistémica. Otros diez estudios, los que cumplieron con los criterios de inclusión se identificaron mediante la verificación de las referencias de los artículos relevantes localizados y la búsqueda de estudios que hayan citado estos artículos. No se incluyeron estudios relevantes no publicados Figura 1.

Un sin número de procesos inmunitarios y a su vez células se implican relacionadas con la inflamación sistémica en pacientes con covid-19. Cada uno de los mecanismos cumplen un eje primordial y de suma importancia para que desencadenen los dichos procesos. En sí, todo esto esta relacionado como se presente el paciente y como reaccione frente a la infección vírica. En dependencia de ello, se podrá entender de mejor manera la situación del organismo como menciona Ruchi P. Agashe en su publicación, donde describe algunas vías de señalización para el desarrollo de respuestas inmunitarias.⁽⁶⁾

Uno de los ejes principales, en el que está implicado algunos procesos como el cáncer, la inflamación y la inmunidad; es el eje JAK/STAT. En esté proceso inmunológico se encuentras numerosas citoquinas y factores de crecimiento que afectan el crecimiento de señalización de JAK/STAT. Además. Es importante mencionar, que JAK se divide en (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) que de una y otra manera se asocian a los receptores de citocinas y así median la fosforilación de tirosina del receptor y reclutan a las proteínas STAT. Estas por su parte se dividen en (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6). Ruchi P. Agashe señala, que las mutaciones en la línea germinal con polimorfismos que afectan familia JAK desencadenan enfermedades autoinmunitarias y está estrechamente relacionado en pacientes hospitalizados por COVID-19.⁽⁶⁾

Como se sigue evidenciando COVID-19 influye en las complicaciones graves al huésped infectado ya sea con tos, disnea, fiebre, shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) y falla multiorgánica. Estas alteraciones descritas son provocadas por niveles elevados de citocinas y quimiocinas circulantes que, a su vez, se acompañan de hemorragia espontánea, trombocitopenia e inflamación sistémica. Ali Attiq, menciona que NF-kappa B (NF-kB) al ser secuestrado por coronavirus es el responsable del alza de expresividad de citocinas inflamatorias, quimiocinas, alarminas y enzimas inducibles que terminan en una tormenta de citocinas.⁽⁷⁾

Pacientes con COVID-19, sufren una infección inicial que afecta principalmente a las células epiteliales pulmonares y en sí, a las células endoteliales que se asocia con la activación inmunitaria. Zhongman y colaboradores publicaron un estudio evaluado en experimentos en ratones infectados con SARS-CoV-2 desarrollaron inflamación intersticial pulmonar grave, edema, hemorragia, inflamación perivascular, linfocitopenia sistémica y eosinopenia. Las manifestaciones clínicas mencionadas, se desarrollaron por la activación endotelial y disfunción en los vasos pulmonares por una desregulación de VCAM1 e ICAM1 sumándose la regulación baja de VE-cadherina.⁽⁸⁾



Por otro lado, la esfingodina-1-fosfato (S1P) es un metabolito lipídico bioactivo que ejerce sus acciones mediante la participación de receptores acoplados a proteínas G (S1PR1-S1PR5). Así los receptores S1P están involucrados en el tráfico de linfocitos, células hematopoyéticas. Lo que requiere que el gradiente S1P, mantenido por enzimas sintéticas y degradantes, regula el tráfico de linfocitos. Tamra Pérez Jeldres debate que la vía S1P-S1PR está involucrada en la patogénesis de las enfermedades inmunomediadas y conducen a la internalización del receptor, la subsiguiente ubiquitinación y la degradación de la proteasoma, lo que hace que, los linfocitos sean incapaces de seguir el gradiente de S1P e impide su acceso a los sitios de inflamación.⁽⁹⁾

Es importante mencionar que al experimentar una respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia provoca la muerte en pacientes con COVID-19. Pandilla Xu e investigadores indican, que dicha complicación se activa por la serina/treonina-proteína quinasa 1 que interactúa con RIPK1; un mediador de la inflamación y de la muerte celular. Se encontraron evidencias de la activación de RIP1 en muestras patológicas de pulmón humano con COVID-19 y organoides de pulmón humano cultivados y ratones transgénicos ACE2 infectados por SARS-CoV-2. Además, explican que una inhibición en el RIPK1 puede ayudar al bloqueo de la manifestación del virus.⁽¹⁰⁾

Daniel Aletaha y científicos proporcionan que la inhibición de las interleucinas, resultarían un método eficaz para controlar la inflamación mediada por células inmunitarias. En consenso justificaron que la inhibición de la vía de la IL-6 es usado en la artritis reumatoide, el curso poliarticular y la artritis idiopática juvenil sistémica, la artritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, al inicio de la enfermedad de Still, la enfermedad de Castleman, el síndrome de liberación de citoquinas inducido por el receptor de antígeno quimérico-células T, el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica y la COVID-19 grave.⁽¹¹⁾

DISCUSIÓN

Conor N. Gruber describe un paciente con desregulación inmunitaria multiorgánica de aparición temprana como resultado de una mutación de ganancia de función en mosaico (S7031) en JAK1, que codifica una quinasa esencial para la señalización posterior de más citoquinas. En las evidencias, se encuentra la transcripción de JAK1 estaba predominante restringida a un solo alelo en diferentes células que difiere el genotipo. Por otra parte, PallavSengupta, sugiere que existe un impacto adverso de la COVID-19 en las funciones reproductivas masculinas, centrándose principalmente en las altas expresiones de la enzima convertidora de angiotensina 1 (ACE2) en los testículos que permite la entrada viral en las células.^(12,13)

En los pacientes infectados, con la regulación positiva en las citoquinas inflamatorias, se evidencia la activación específica de NF-κB. Christopher J. Neufeldt añade, que existe un bloqueo de la traslocación nuclear IRF3 en las células infectadas con SARS-CoV-2. Es decir, la respuesta de NF-κB esta mediada por la activación de cGAS-STING. Por otra parte, Jean-



Marie Berthelot resalta que, tras el reconocimiento de ADN, la sintasa AMP-GMP cíclico; es el principal activador de STING. Todo esto, sirve de estimulador de interferón, conduciendo así TBK1-IRF3 un centro activo para NF-kB. Como consecuencia se observan patrones de agotamiento funcional de las células T CD4+ y CD8+ por la hiperreactividad del TCR.^(14,15)

Antonio Julia, presenta una hipótesis de que la señalización de CD80/86 es esencial para esta hiperinflamación y que puede bloquear este eje y a su vez serviría en un enfoque terapéutico eficaz para proteger contra la COVID-19 grave. Antonella Minutolo indica resultados de datos previos de RNA-seq de una sola célula del líquido e lavado broncoalveolar de pacientes y controles con COVID-19 leve y grave refuerza la implicación del eje proinflamatorio CD80/86. De esa manera existe una disfunción endotelial como resultado de una tormenta de citocinas inflamatorias sistémicas.^(16,17)

Antonio Kleiton de Sousa, afirma que SARS-CoV-2 puede causar una infección en el sistema nervioso central (SNC) y desencadenar síntomas neurológicos que incluyen dolor de cabeza, náusea y vómitos, confusión mental y pérdida del olfato o el gusto. El autor, destaca una interacción en la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) ubicada en el tejido cerebral de los pacientes infectados. A diferencia, Takeiro Hasegawa enfatiza en distintas citoquinas Th1 relacionadas con la fisiopatología de la condición grave de COVID-19. Reacciona a la asociación de los endotipos de citoquinas/quimiocinas Th1 y Th2 con la inmunidad.^(18,19)

En las vías moleculares que impulsan la respuesta antiviral, se encuentra un número decreciente de células dendríticas plasmocitoides (pDC) circulantes en pacientes con COVID-19 después del inicio de los síntomas que correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Renée M van der Sluis publica que, al agotarse pDC interacciona en la disminución de la expresión de IFN α tipo I antiviral y de citoquinas inflamatorias sistémicas CXCL10 e IL-6. En cambio, V Kumar menciona la participación de los receptores tipo Toll (TLR) para el reconocimiento de patrones expresados por las células inmunitarias y las células no inmunitaria, incluidas las neuronas, participes de la tormenta de citocinas.^(20,21)

Como describen varios autores, los pacientes con COVID-19, graves e internados en cuidados intensivos, presentan inflamación sistémica, coagulopatía intravascular con alto riesgo de complicaciones trombóticas y trombo embolismo venoso. P. Conti investigo que las afectaciones son causadas por IL-1; produce hipotensión debido a la rápida reducción de la presión arterial sistémica, reducción de la resistencia vascular, aumento del ritmo cardíaco y agregaciones de leucocitos. Lo que se traduce como disfunción endotelial por la infección por patógenos. El mismo autor refiere en una respuesta excesiva de las células inmunitarias, incluidos los macrófagos y mastocitos que, a su vez, liberan histamina contribuyendo a la inflamación.^(22,23)



Por último, no hay que olvidar mencionar la actuación de TNF en los procesos inflamatorios. RajendraKarki y colaboradores afirman que las citoquinas inflamatorias producidas por las células inmunitarias innatas durante la infección, se encuentra combinada de TNF- α e IFN- γ ; induce la muerte celular inflamatoria, PANoptosis, caracterizada por piroptosis o necroptosis para proteger contra la muerte celular. Elena Sancho Ferrando adjunta la actividad de receptores de TNF- α en su forma soluble (sTNFR) que se sitúan como los principales involucrados en la cascada inmune de procesos inflamatorios.^(24,25)

CONCLUSIONES

Existen múltiples procesos inmunológicos, que se desarrollan en respuesta a una inflamación sistemática por COVID-19 y cada uno de ellos deriva un proceso que requiere su correcta interpretación y comprensión para entender las respuestas inmunitarias desarrolladas. La participación de células inmunitarias como macrófagos, mastocitos, linfocitos intervienen en la generación de la inflamación sistemática; cada uno de ellos tiene un mecanismo e interacción diferente de la vía que lo active. La inhibición de las interleucinas IL-1 y IL-6 son usadas en el tratamiento para controlar la inflamación sistemática, como en la mayoría de procesos inflamatorios sistémicos. Es necesario conocer los procesos inflamatorios desencadenantes que producen una afectación en las manifestaciones clínicas del paciente, para así de una mejor manera propiciar un adecuado tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jara Aquino, Enrique Wilfredo. "Índice Inmunidad-Inflamación Sistémica elevado como Predictor de Mortalidad por COVID-19 severo." (2023). Disponible en: <https://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/760>
2. Kaivola, Juha et al. "Inflammasomes and SARS-CoV-2 Infection." Viruses vol. 13,12 2513. 14 Dec. 2021, doi:10.3390/v13122513. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/12/2513>
3. Chaparro, Nataniel-A., and Alex-O. Franco. "Aspectos clínicos e inmunológicos de la infección por SARS-CoV-2." Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud 52.3 (2020): 295-309. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072020000300295
4. Carpio, Llumiugxi, and Jenny Amparo. Biología molecular de SARS-CoV-2 como determinante de las respuestas inmunitarias del huésped ante la infección. BS thesis. Quito: UCE, 2022. Disponible en: <https://www.dspace.uce.edu.ec/bitstreams/3e496962-16e0-453d-adc7-54288e6127f4/download>



5. Vasco, Samantha, and Dafne Salas-Cuadros. "Acercamiento inmunológico y molecular de COVID-19: autoanticuerpos." INSPIIP. Revista Ecuatoriana de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud Pública 7.21 (2023). Disponible en: <https://www.inspilip.gob.ec/index.php/inspi/article/view/349>
6. Agashe, Ruchi P et al. "JAK: Not Just Another Kinase." Molecular cancer therapeutics vol. 21,12 (2022): 1757-1764. doi:10.1158/1535-7163.MCT-22-0323. Disponible en: <https://aacrjournals.org/mct/article/21/12/1757/711140/JAK-Not-Just-Another-KinaseJanus-Kinase>
7. Attiq, Ali et al. "The triumvirate of NF-κB, inflammation and cytokine storm in COVID-19." International immunopharmacology vol. 101,Pt B (2021): 108255. doi:10.1016/j.intimp.2021.108255. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576921008912>
8. Qin, Zhongnan et al. "Endothelial cell infection and dysfunction, immune activation in severe COVID-19." Theranostics vol. 11,16 8076-8091. 6 Jul. 2021, doi:10.7150/thno.61810. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/353509660_Endothelial_cell_infection_and_dysfunction_immune_activation_in_severe_COVID-19
9. Pérez-Jeldres, Tamara et al. "Targeting Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Immune-Mediated Diseases: Beyond Multiple Sclerosis." Drugs vol. 81,9 (2021): 985-1002. doi:10.1007/s40265-021-01528-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33983615/>
10. Xu, Gang et al. "SARS-CoV-2 promotes RIPK1 activation to facilitate viral propagation." Cellresearch vol. 31,12 (2021): 1230-1243. doi:10.1038/s41422-021-00578-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41422-021-00578-7>
11. Aletaha, Daniel et al. "Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update." Annals of the rheumatic diseases vol. 82,6 (2023): 773-787. doi:10.1136/ard-2022-222784. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41422-021-00578-7>
12. Gruber, Conor N et al. "Complex Autoinflammatory Syndrome Unveils Fundamental Principles of JAK1 Kinase Transcriptional and Biochemical Function." Immunity vol. 53,3 (2020): 672-684.e11. doi:10.1016/j.immuni.2020.07.006. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320303137>
13. Sengupta, Pallav, and Sulagna Dutta. "N-acetyl cysteine as a potential regulator of SARS-CoV-2-induced male reproductive disruptions." Middle East Fertility Society journal vol. 27,1 (2022): 14. doi:10.1186/s43043-022-00104-8. Disponible en: <https://mefj.springeropen.com/articles/10.1186/s43043-022-00104-8>



14. Neufeldt, Christopher J et al. "SARS-CoV-2 infection induces a pro-inflammatory cytokine response through cGAS-STING and NF-κB." *Communicationsbiology* vol. 5,1 45. 12 Jan. 2022, doi:10.1038/s42003-021-02983-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s42003-021-02983-5>

15. Berthelot, Jean-Marie et al. "Lymphocyte Changes in Severe COVID-19: Delayed Over-Activation of STING?." *Frontiers in immunology* vol. 11 607069. 1 Dec. 2020, doi:10.3389/fimmu.2020.607069. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.607069/full>

16. Julià, Antonio et al. "Targeting of the CD80/86 proinflammatory axis as a therapeutic strategy to prevent severe COVID-19." *Scientific reports* vol. 11,1 11462. 1 Jun. 2021, doi:10.1038/s41598-021-90797-0. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90797-0>

17. Evans, Paul C et al. "Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science." *Cardiovascularresearch* vol. 116,14 (2020): 2177-2184. doi:10.1093/cvr/cvaa230. Disponible en: <https://cris.maastrichtuniversity.nl/en/publications/endothelial-dysfunction-in-covid-19-a-position-paper-of-the-esc-w>

18. de Sousa, AntônioKleiton et al. "SARS-CoV-2-mediated encephalitis: Role of AT2R receptors in the blood-brain barrier." *Medical hypotheses* vol. 144 (2020): 110213. doi:10.1016/j.mehy.2020.110213. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987720314754>

19. Hasegawa, Takehiro et al. "Th1 cytokine endotype discriminates and predicts severe complications in COVID-19." "Th1 cytokine endotype discriminates and predicts severe complications in COVID-19." *Europeancytokinenetwork* vol. 33,2 (2022): 25-36. doi:10.1684/ecn.2022.0477. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1684/ecn.2022.0477>

20. van der Sluis, Renée M et al. "TLR2 and TLR7 mediate distinct immunopathological and antiviral plasmacytoid dendritic cell responses to SARS-CoV-2 infection." *The EMBO journal* vol. 41,10 (2022): e109622. doi:10.15252/embj.2021109622. Disponible en: <https://au-staging.elsevierpure.com/da/publications/tlr2-and-tlr7-mediate-distinct-immunopathological-and-antiviral-p>

21. Kumar, V. "Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets." *International immunopharmacology* vol. 89,Pt B (2020): 107087. doi:10.1016/j.intimp.2020.107087.



Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576920329179>

22. Conti, P et al. "IL-1 induces thromboxane-A2 (TxA2) in COVID-19 causing inflammation and micro-thrombi: inhibitory effect of the IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra)." Journal of biological regulators and homeostatic agents vol. 34,5 (2020): 1623-1627. doi:10.23812/20-34-4EDIT-65. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/343427253_IL-1_induces_thromboxane-A2_TxA2_in_COVID-19_causing_inflammation_and_micro-thrombi_inhibitory_effect_of_the_IL-1_receptor_antagonist_IL-1Ra

23. Conti, P et al. "Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19." Journal of biological regulators and homeostatic agents vol. 34,5 (2020): 1629-1632. doi:10.23812/20-2EDIT. Disponible en: <https://www.biolfesas.org/EN/10.23812/20-2EDIT>

24. Karki, Rajendra et al. "Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes." bioRxiv : the preprint server for biology 2020.10.29.361048. 13 Nov. 2020, doi:10.1101/2020.10.29.361048. Preprint.. Disponible en:
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.361048.full>

25. Sancho Ferrando, Elena et al. "Soluble TNF receptors predict acute kidney injury and mortality in critically ill COVID-19 patients: A prospective observational study." Cytokine vol. 149 (2022): 155727. doi:10.1016/j.cyto.2021.155727. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466621003161>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Financiación

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

Contribución de autoría

DALP, MLSR, EMMS: desarrollaron la idea investigativa, conceptualización, curación de datos, redacción, redacción del borrador original, revisión y edición.

