

Covid-19: desde la epidemiología e inmunología a la clínica.

Covid-19: from epidemiology and immunology to the clinic.

<https://doi.org/10.54139/salus.v25i3.128>

Velmar Alberto Quintero

RESUMEN

Introducción: El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) quien causa la enfermedad por coronavirus 2019, aparece en el mundo con una alta tasa de propagación, convirtiéndose en un problema de salud pública, al ser declarado pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020. El SARS-CoV-2, entra a la célula por su unión con la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) produciendo daño citopático directo en neumocitos, cardiocitos y podocitos, así como en células endoteliales. Sin embargo, es la respuesta inmunológica (RI) tanto innata como adaptativa, activada por el mismo virus, quien se convierte en un mecanismo de daño tisular, al ser evadida o persistir de forma exagerada. El órgano blanco por excelencia del SARS-CoV-2 es el pulmón, otros órganos son comprometidos en especial cardíaco, renal y gastrointestinal, el objetivo de la revisión es documentar la relación entre la epidemiología e inmunología con la expresión clínica de la enfermedad. **Metodología:** Se realizó una búsqueda de la literatura de artículos sobre epidemiología, respuesta inmunológica y clínica de la COVID-19, hasta julio de 2021, seleccionando aquellos con mayor interés, de los 188 artículos revisados, se incluyeron 41 artículos considerados por el autor como relevantes. **Conclusiones:** la RI exagerada y no regulada produce muchas de las manifestaciones clínicas de la covid-19, la tormenta de citocinas, la hiperinflamación y el estado de hipercoagulabilidad, se relacionan con enfermedad severa, complicaciones y secuelas.

Palabras Clave: COVID-19, epidemiología, respuesta inmunológica innata, respuesta inmunológica adaptativa, manifestaciones clínicas

ABSTRACT

Background: The acute respiratory distress syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that causes the coronavirus disease 2019, appears in the world with a high rate of spread, becoming a global public health problem, being declared a pandemic by the WHO on March 11, 2020. SARS-CoV-2 enters the cell by binding with the angiotensin-converting enzyme II (ACE2) causing direct cytopathic damage in pneumocytes, cardiocytes and podocytes, as well as in endothelial cells. However, it is both the innate and adaptive immune response (IR), activated by the same virus, which becomes a mechanism of tissue damage, being evaded or persisting in an excessive way. The target organ par excellence of SARS-CoV-2 is the lung, other organs are compromised especially cardiac, renal and gastrointestinal, the objective of the review is to document the relationship between epidemiology and immunology with the clinical expression of the disease. **Methodology:** A research of epidemiology, immunological response and clinic of COVID-19 was carried out, until February 2021, selecting those with the greatest interest, of the 188 articles reviewed, 40 articles considered by the author as relevant were included. **Conclusions:** Excessive and unregulated IR produces many of the clinical manifestations of covid-19, cytokine storm, hyperinflammation and the state of hypercoagulability, are related to severe disease, complications and sequelae.

Keywords: COVID-19, epidemiology, innate immune response, adaptive immune response, clinical manifestations.

INTRODUCCIÓN

Son pocas las pandemias conocidas que hayan marcado tanto nuestra historia en la medicina y cuando la OMS el 11 de marzo de 2020, declaró pandemia la “enfermedad por coronavirus 2019” (COVID-19), la enfermedad paso a ser de una emergencia de salud pública a un tema de conversación diaria en los medios de comunicación.

El agente patógeno fue denominado por el comité taxonómico de virus como “Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo” (SARS-CoV-2), desencadenó miedos, caída en la economía global, restricciones al turismo y cambios radicales en nuestro compartir social.

El sistema inmunológico (SI) es, más allá de ser mecanismo de defensa, es un sistema para preservar la vida. Se activa la respuesta inmunológica (RI) con la entrada del SARS-CoV-2 a la célula, uniéndose a la enzima convertidora de angiotensina II y, consecuentemente, el reconocimiento y activación de señales intracelulares que desencadenan una expresión clínica inespecífica y variable de la COVID-19.

Cátedra de Semiología. Departamento Clínico Integral del Norte. Escuela de Medicina. Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela

Autor de Correspondencia: Velmar Alberto Quintero
E-mail: vaqp1277@gmail.com

Recibido: 03-11-2021

Aprobado: 02-12-2021

De la epidemiología a la clínica. La COVID-19 es una zoonosis e inicialmente se sospechó del huésped nativo más común para coronavirus, el murciélago. Sin embargo, se plantea la presencia de un huésped intermediario aún sin identificar, manteniendo la sospecha frente al pangolín malayo, además de los hurones y gatos (1). La transmisión persona a persona, con una propagación muy rápida, facilitó su permanencia en muchos países.

Los primeros 5 casos, reportados oficialmente el 18 de diciembre de 2019, compartían el compromiso respiratorio y la asistencia a un mercado de alimentos en Wuhan, China. El salto en cantidad de casos desde el 18 de diciembre hasta el 30 de enero de 2020 de 5 a 7.734, así como la extensión geográfica a otros países asiáticos, a Estados Unidos y Europa, hace que la OMS se interese y comuniquen medidas de prevención para intentar frenar la propagación. La capacidad replicativa y facilidad de contagio logró superar estas medidas y se mantiene en muchos países como un problema de salud pública. De la única muerte en los primeros 5 casos a 56 muertes para el 25 de enero de 2020, determina una tasa de mortalidad calculada en 2,2% (2).

Hasta el inicio del mes de octubre de 2021 se han confirmado 219 millones de casos y 4.550.000 muertes a nivel global; en Venezuela 376.311 casos registrados, 357.339 recuperados, 4.539 muertes reportadas, una distribución por género sin diferencias importantes (191.630 masculinos y 184.681 femeninos). El grupo por edad más afectado de 20 a 29 años 94.549; predomina en Distrito Capital y Estado Miranda con 59.412 y 47.589 casos respectivamente, en el Estado Carabobo se reportan 18.680 casos (3).

Algunas manifestaciones clínicas no están íntimamente relacionadas con la respuesta inmunológica (RI). Para el compromiso del Sistema Nervioso Central y alteraciones en piel, la epidemiología aporta datos significativos que contribuyen a comprender la clínica de la COVID-19.

Un metaanálisis de 61 estudios, que incluyó 59.234 pacientes, reportó cefalea hasta en 12% de los pacientes. Otro estudio prospectivo, presentó hasta 70% e incluso encontró diferencias en edad y género, más en pacientes jóvenes y sexo femenino (4). La cefalea en 40,7% aparece el primer día de la infección, bilateral y predominio frontal, promedio de duración de 7 días (5), vale destacar que, si la cefalea aparece en el séptimo día, podría coincidir con la tormenta de citoquinas y ser un signo de alarma (6,7).

En un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó 417 pacientes categorizados como leves o moderados, se reportó que 86% presentaron hiposmia o anosmia y 88 % disgeusia. La disfunción olfatoria hasta en 12% fue el primer síntoma y el último en desaparecer en comparación con tos, cefalea, diarrea y otros síntomas de la COVID-19 leve o moderado hasta en 63% de los casos.

Los pacientes jóvenes son más afectados que aquellos de mayor de edad, y el compromiso es más frecuente en el

sexo femenino (4). Un estudio retrospectivo realizado en Wuhan, se informa trastornos olfatorios en 5% y gustativos en 6%, en pacientes con COVID-19 severo y este contraste permite considerar las alteraciones gustativas y olfatorias como predictores de enfermedad leve a moderada (7).

Las manifestaciones cutáneas no son frecuentes, pero su presentación heterogénea e inespecífica favorece que no se asocie con COVID-19 y retrase el diagnóstico. En algunos casos puede ser la primera manifestación: exantema maculopapular, urticaria, erupción vesicular, pernio, petequias y purpura, livido reticularis, isquemia distal, son las formas más frecuentes de compromiso cutáneo (8).

Las alteraciones en la frecuencia cardiaca tanto taquicardia como bradicardia son los trastornos del ritmo cardiaco más frecuentes y pueden ocurrir aisladas o como consecuencia de miocarditis, isquemia, shock cardiogénico, hipoxia. Otras causas, como desequilibrio electrolítico en casos de diarrea, así como, las interacciones entre fármacos, en algunos casos no aprobados por la FDA, como hidroxiclороquina asociada a azitromicina que pueden prolongar el segmento QT, con riesgo de taquicardia supraventricular polimórfica (9).

De la inmunología a la clínica. El primer paso para el daño que podría causar el SARS-CoV-2 es su entrada a la célula. Para que esto ocurra, la proteína S (espiga) debe escindirse en subunidades S1/S2 y permitir la unión a dos receptores de superficie de membrana el ACE2 (enzima convertidora de angiotensina II) y TMPRSS2 serina 2 (transmembrana proteasa). ACE2 se puede encontrar en células epiteliales cilíndricas ciliadas del tracto respiratorio, neumocitos II y cardiomiocitos, lo que explicaría el mayor compromiso pulmonar y cardiaco (10).

Como también ocurre en podocitos y en el túbulo renal contorneado proximal, al riñón se convierte en un órgano blanco, con una incidencia entre 0,5 % al 19 % de daño renal agudo causado directamente por el efecto citopático del virus. Es la complicación más importante después del compromiso pulmonar y con una letalidad elevada (11).

ACE2A también se expresa través del tracto gastrointestinal, pudiendo explicar sus alteraciones por el tropismo viral y su efecto citopático directo. Náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y dolor abdominal son las manifestaciones más frecuentes, incluso pueden preceder al compromiso pulmonar, en algunos pacientes es la única expresión de la enfermedad (12).

Zhan y col., confirmaron la presencia de ácido nucleico viral en hisopado anal y muestras de heces, lo que habla de la transmisión fecal-oral de la infección (13). Xiao y col., informaron que la detección de ARN viral en heces puede durar entre 1 y 12 días. 23,9 % de los 73 especímenes de pacientes hospitalizados, mantiene positividad en heces a pesar de negativizarse en el tracto respiratorio (14).

Inmunidad innata. Ante la infección viral, la inmunidad innata cuenta con los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Uno de los principales son los receptores parecidos a TOLL (TLR), son sensores para detectar y reconocer patrones moleculares asociados a agentes infecciosos (PAMPs). En el caso del SARS-CoV-2 estos patrones de reconocimiento se encuentra en la secuencia de nucleótidos en su ARN, los PAMPs que, al ser reconocidos, disparan la respuesta innata de forma inmediata y secuencial.

Así se activan y estimulan TLR, en especial TLR3 y TLR7, expresados en endosomas de células de inmunidad innata y como consecuencia, se genera la respuesta celular encabezada por las células natural killer (NK) y monocito. La activación de señales intracelulares de transcripción genética induce la producción de interferón tipo I y factores inmuno inflamatorios, a través del factor nuclear Kappa Beta (NF- κ B).

La respuesta mediada por el interferón puede controlar la replicación viral y evitar la progresión a enfermedad severa y daño en órganos y tejidos (15). Desde el año 2008, en trabajos con ratones, se conoce la presencia de moléculas adaptadoras como MyD88 (TLR7 y TLR8) y TRIF (TLR3) y estas tienen un efecto protector contra la infección por coronavirus y su deficiencia aumenta la susceptibilidad a infectarse y disminuye la eliminación del virus (16).

Las células NK son importantes para una RI efectiva en pacientes con COVID-19, equilibrando la respuesta directa al virus y la inflamación sistémica, mediante la eliminación de células dendríticas, monocitos y células T infectadas (17). Si este equilibrio se pierde, aumenta la producción de citocinas proinflamatorias que conducen a mayor hiperpermeabilidad vascular, falla multiorgánica, incluso muerte (18). El retardo de la respuesta innata, traducida en la no acción efectora de las células NK y la no producción de interferón, permite la mayor replicación del virus y expresión grave de la enfermedad.

Los neutrófilos parecen tener acción frente algunos virus y esta defensa antiviral ocurre mediante la interacción con otras poblaciones de células inmunitarias, mecanismo de internalización y destrucción del virus, liberación de citocinas, degranulación, stress oxidativo y trampas extracelulares de neutrófilos (NET) (19).

La relación entre neutrófilos y linfocitos totales (NLR), así como directamente con su población de linfocitos CD4 (NCD4LR), se han convertido en marcadores pronósticos para evolución tórpida de la COVID-19. Niveles altos de dímero D y proteína c reactiva, siguen el aumento de NLR en pacientes graves, y el aumento de NLR se ha considerado un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes hospitalizados, relacionado con algunas comorbilidades como diabetes y enfermedad cardiovascular (20,21).

Otro biomarcador es el recuento de neutrófilos en relación a los niveles de albúmina (NAR) y es descrito como un nuevo

predictor de mortalidad. Los valores de NCD4LR y NAR también podrían usarse como marcadores clínicos para la progresión de COVID-19 (22).

El SARS-CoV-2 es eficiente en evadir la respuesta innata pero, en ocasiones, los mecanismos reguladores no son efectivos, favoreciendo la ampliación y exageración de la RI, provocando mayor daño tisular. Sin embargo, en la mayoría de los casos la RI permite que muchos infectados pasen asintomáticos, con una respuesta innata vigorosa y controlada

El interferón tipo I/III, evita la replicación y aumenta la eliminación del virus y promueve la fagocitosis de las células infectadas por los macrófagos, activando de forma más temprana la respuesta adaptativa. Evitará la aparición de síntomas pero sin impedir que puedan ser agentes de propagación de la infección (23). En los pacientes con síntomas leves la RI puede ser también efectiva.

En el estudio de G.-u. Kim, que agrupó 172 pacientes entre 22 y 47 años de edad, tos, expectoración e hiposmia fueron los síntomas todos de alrededor de 40%, fiebre solo en 11,6% (en la mayoría de los estudios mantiene una frecuencia superior al 70%) y congestión nasal en 34,3%. Se informó que hasta una quinta parte de los pacientes expuestos a covid-19 se mantuvieron sin síntomas desde el momento del contacto y posterior corroboración por pruebas de laboratorio (24).

Tormenta de citocinas y estado de hiperinflamación. En la fase temprana de la enfermedad la desregulación de la respuesta innata es la causa de las complicaciones severas y de mortalidad. La respuesta innata persistentemente activa conduce a la temida tormenta de citocinas, siendo responsable del daño pulmonar, del síndrome de distrés respiratorio y de falla multiorgánica, desencadenando así un estado de hiperinflamación.

De ese modo se invierte la acción de nuestro sistema inmunológico de defensa y de preservación de la vida. Las citocinas proinflamatorias que se producen en gran cantidad y las identificadas en pacientes con enfermedad severa son: IL6, TNF, IL1 β , IL18, IP10, IFN γ , CCL2, CCL5, CXCL8 y CXCL10 (25). La tormenta de citocinas también se relaciona con compromiso cardiaco y renal severo.

Un componente humoral que contribuye al estado de hiperinflamación es el complemento soluble C5a y su receptor C5aR1, que juega un rol en la activación de neutrófilos y monocitos quienes expresan abundante C5R1, estimulando la producción de citocinas proinflamatorias, pudieran ser cruciales para modular la respuesta inmune frente SARS-CoV-2 y la enfermedad.

La elevación de citocinas proinflamatorias ha sido demostrada a través de lavado broncoalveolar obtenido de pacientes con COVID-19. Tanto C5a como C5aR1 son focos

de investigación por ser considerados blancos terapéuticos (25,26). Otra molécula de relevancia es la pentraxin (PTX3), cuyos niveles elevados en pacientes severos la convierten en biomarcador para complicaciones y severidad, con una alta expresión en el pulmón, macrófagos y células endoteliales, contribuyendo a la disfunción endotelial (27).

La inflamación, el estado de hipercoagulabilidad y trombosis definen los diferentes estados de la enfermedad. Las NET juegan un rol importante y los pacientes con COVID-19, producen más y aumentan con la progresión de la enfermedad (28). Elizabeth y col. reportan la gran infiltración en pulmón, de neutrófilos, NET y agregación plaquetaria. Estos datos, aportados por autopsias, indican que esta interacción favorece inmunotrombosis en general, y en el síndrome de distrés respiratorio agudo (29).

La desregulación de la respuesta innata contribuye sustancialmente en la manifestación clínica pulmonar y cardíaca. El principal órgano blanco del virus SARS-CoV-2 es el pulmón y el tiempo promedio de aparición de la disnea es de 5 días. C C Lai y col. agruparon 468 pacientes con neumonía y la evolución según el requerimiento de oxígeno, la ventilación mecánica y de oxígeno por membrana extracorpórea fue de 70,9%, 28,8% y 3,1% y una mortalidad en 8,2% (30).

El compromiso cardíaco ocurre en la mayoría de los casos en fases no tempranas de la enfermedad (entre el séptimo y décimo día del inicio de la infección). Los mecanismos de daño cardíaco no están dilucidados, pero están estrechamente ligados a la fase pulmonar de la COVID-19, con el reclutamiento de leucocitos, hipoxia, estrés oxidativo, aumento de la demanda cardiometabólica. La falla aguda del miocardio ha sido reportada entre 8% y 12% (31,32).

Inmunidad adaptativa. Cuando la inmunidad innata es desbordada por el SARS-CoV-2, ocurren mecanismos para activar la inmunidad adaptativa tanto con su respuesta celular como humoral, siendo esta respuesta efectora esencial para la eliminación del virus.

Estas señales permiten la interacción entre la inmunidad innata y adaptativa, se desarrollan a través de las células dendríticas y macrófagos infectados por el virus. Estas células presentan epítomos que son péptidos pequeños de los antígenos virales. Las más significativas son las proteínas M, N, S y E, que se corresponden con la inmunodominancia y son altamente expresadas por las células infectadas, unidos a moléculas de histocompatibilidad I o II (MHC), a los linfocitos T vírgenes, generando la activación y diferenciación de las células de la inmunidad adaptativa.

Es importante la acción efectora de los linfocitos T CD4 (LTCD4) y CD8 (LTCD8) restringidos por la expresión de HLA II y I respectivamente. En pacientes tanto en fase aguda y como convaleciente, se observó que la acción efectora de linfocitos T específicos contra el SARS-CoV-2 está asociada significativamente a una forma leve de la enfermedad (33).

Pero los coronavirus tienen como blanco a los LTCD4, causando disminución en el reclutamiento a nivel pulmonar y, como consecuencia de esta desregulación, los LTCD4 generan un aumento de citocinas que se traduce en quimioatracción de monocitos y neutrófilos que activaban a su vez otras cascadas inflamatorias mediante la síntesis de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF y MCP-1).

La inmunidad adaptativa, más allá de poder cumplir su función inmunitaria, se convierte en agente aliado del virus para causar daño y enfermedad severa (34). Esto podría explicar severidad en pacientes mayores de 65 años y aquellos con inmunosupresión y factores de riesgo como diabetes, obesidad e hipertensión arterial, puesto que una respuesta adaptativa robusta en ellos puede mantener una respuesta innata desregulada por la disminución de la población de linfocitos T vírgenes, favoreciendo complicaciones y gravedad (35). Un desbalance entre población de linfocitos LTCD4+CD45RA+ vírgenes y LT CD4+CD45RO+ de memoria, facilitaría la progresión de la infección (36).

La miocarditis es causada por la respuesta persistente, en especial LTCD8 con su actividad citotóxica, más la producción exagerada y no controlada de citocinas, la “tormenta de citocinas”. La IL6 actuaría como director de orquesta, retroalimentando y ampliando la RI, produciendo daño miocárdico. Hasta un 7 % de las muertes por COVID-19 están relacionadas con miocarditis, con una presentación clínica que vadesde dolor torácico, disnea, fatiga hasta falla ventricular derecha o izquierda, shock cardiogénico, arritmias y muerte súbita (37).

La activación de linfocitos T colaboradores CD4+ y CD8+ aberrantes se produce en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 ingresados en UCI. Se observa mayor proporción de células T CD4+ productoras de IL-6 y GM-CSF, coincidiendo con linfopenia e hiperferritinemia (38).

La infección por el SARS-CoV-2 activa a los linfocitos B, estimulando la producción de anticuerpos neutralizantes (Nab) contra el dominio de unión de la glucoproteína S. De inicio interferirán con la unión de este con sus receptores, impidiendo la entrada del virus a la célula (39,40). No obstante se plantea, una acción paradójica por la ocurrencia del fenómeno denominado “mejora por anticuerpos” (ADE) que ocurre cuando un anticuerpo unido al virus.

Este complejo anticuerpo-virus se une al receptor de la fracción constante de inmunoglobulina G circulante, facilitando la entrada del virus a la célula, persistencia de la replicación viral en los pulmones generando más mecanismos de inflamación (41).

Conclusiones. Tan importante es la activación de la inmunidad adaptativa por la inmunidad innata como la propia regulación de la inmunidad innata por la inmunidad adaptativa. La activación temprana de la inmunidad adaptativa es beneficiosa para la eliminación de reservorios

del virus al igual que de células infectadas. En la infección por el SARS-CoV-2 esta respuesta puede ser tardía. El camino desde la presentación de antígenos a linfocitos T vírgenes, activación y acción efectora, regulación y subsecuente población de linfocitos de memoria, debería ser completo y sin interrupciones para lograr una respuesta inmune efectiva y eficiente.

Se piensa que una respuesta en fase temprana de la infección por SARS-CoV-2 por parte de linfocitos T, más la producción de anticuerpos por los plasmocitos, se asocia con una resolución de la enfermedad sin progresión. Las complicaciones graves y secuelas y mortalidad se relacionan con la RI desregulada y exagerada, sin obviar la importancia del efecto citopático del virus. Mucha información es extrapolada de investigaciones previas sobre otros coronavirus como el síndrome respiratorio grave agudo por coronavirus y el síndrome respiratorio de oriente medio por coronavirus.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cortés ME. La pandemia de COVID-19: Importancia de estar alerta ante las Zoonosis. *Rev Fac Med Hum* 2021; 21(1): 137-141.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020 May;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
- Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/>
- Orsucci D, Ienco EC, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context*. 2020 Jun 11;9:2020-5-1. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-5-1>.
- García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, Alberdi A, Blanco M, Calcerrada I, et al. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep*. 2021 Jul 19;11(1):14674. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94220-6>.
- Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. *Headache*. 2020 Jul;60(7):1422-1426. <https://doi.org/10.1111/head.13841>.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690
- Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38(9):1715-1721.
- Goha A, Mezue K, Edwards P, Nunura F, Baugh D, Madu E. COVID-19 and the heart: An update for clinicians. *Clin Cardiol*. 2020 Nov;43(11):1216-1222. <https://doi.org/10.1002/clc.23406>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol*. 2020 Aug;45(8):100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>.
- Kopel J, Perisetti A, Gajendran M, Boregowda U, Goyal H. Clinical insights into the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Digestive Dis Sci*. (2020) 65:1932–1939. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06362-8>.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. (2020) 75:1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May; 158(6): 1831–1833.e3
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
- Sheahan T, Morrison TE, Funkhouser W, Uematsu S, Akira S, Baric RS, Heise MT. MyD88 is required for protection from lethal infection with a mouse-adapted SARS-CoV. *PLoS Pathog*. 2008 Dec;4(12):e1000240. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000240>.
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>. PMID: 32217835; PMCID: PMC7190990.
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46-e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2).
- Agra L, Madruga D, De Almeida E, Galvao De Franca J, Marreiro J, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *International Immunopharmacology* 90 (2021) 107233.
- Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in Covid-19. *Respir. Res*. 2020, jul 3; 21 (1), 169.
- Y Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H.H.X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J. Infect*. 81 (2020) e6–e12.
- Yang A.P, Liu J, Tao W.Q, Li H.M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients, *Int. Immunopharmacol*. 84 (2020).
- Ricci D, Etna M, Rizzo F, Sandini S, Severa M, Coccia E. Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection: From Cells to Soluble Mediators. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 7017.
- Jung CY, Park H, Kim DW, Choi YJ, Kim SW, Chang TI. Clinical Characteristics of Asymptomatic Patients with COVID-19: A Nationwide Cohort Study in South Korea. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:266-268. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.001>.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Carvelli J, Demaria O, Vély F, Batista L, Benmansour NC, Fares J, et al. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. *Nature*. 2020 Dec;588(7836):146-150. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2600-6>.

27. Woodruff TM, Shukla AK. The Complement C5a-C5aR1 GPCR Axis in COVID-19 Therapeutics. *Trends Immunol.* 2020 Nov;41(11):965-967. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.09.008>.
28. Brunetta E, Folci M, Bottazzi B, De Santis M, Gritti G, Protti A, Mapelli SN, Bonovas S, Piovani D, Leone R, et al. Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat Immunol.* 2021 Jan;22(1):19-24. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00832-x>.
29. Liu H, Hu T, Zhang C, Chen X, Zhang S, Li M, et al. Mechanisms of COVID-19. Thrombosis in an inflammatory environment and new anticoagulant targets, *Am J Transl Res* 2021; 13(5):3925-3941.
30. Middleton EA, He X, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 2020 Sep 3;136(10):1169-1179. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007008>.
31. Lai CC, Liu Y, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen M-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun;53(3):404-412. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>.
32. Grifoni A, Weiskopf D, Ramírez S, Mateus J, Dan J, Moderbacher C, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020 Jun 25;181(7):1489-1501.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>.
33. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020 Jul;93(1):60.e1-60.e7. Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>.
34. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021 Feb 18;184(4):861-880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>.
35. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
36. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19- related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020, Sep; 17(9):1463-1471.
37. Kantarcioglu B, Iqbal O, Walenga JM, Lewis B, Lewis J, Carter CA, Singh M, Lievano F, Tafur A, Ramacciotti E, Gerotziakas GT, Jeske W, Fareed J. An Update on the Pathogenesis of COVID-19 and the Reportedly Rare Thrombotic Events Following Vaccination. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211021498. <https://doi.org/10.1177/10760296211021498>.
38. Rodríguez L, Núñez V. Fisiopatología y Manifestaciones Clínicas SARS COVID (COVID-19). *Artículos Originales*, 2020,30:8-15.
39. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis* 2020 May 11; 221(11):1762-1769.
40. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese. *JAMA.* 2020; 323(13):1239-1242.
41. Huang A, Garcia-Carreras B, Hitchings M, Yang B, Katzelnick L, Rattigan S, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nature Communications*, 2020, 11:4704. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4>

Salus