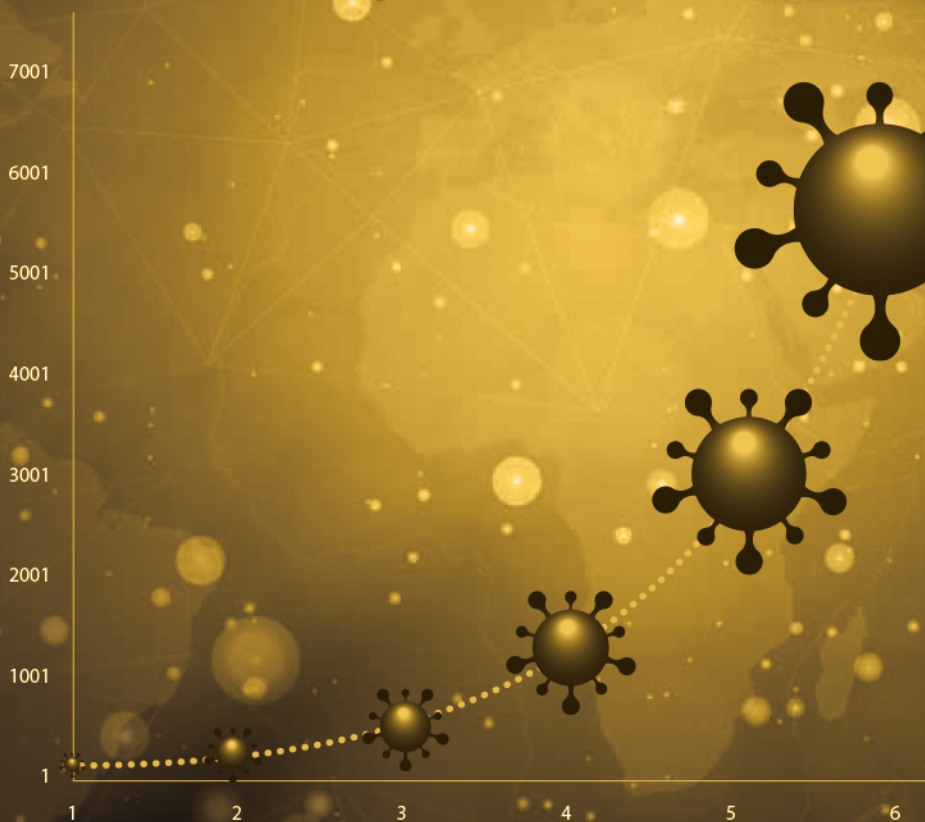


INVESTIGACIÓN Y METRÍA DE LA INFORMACIÓN SOBRE COVID-19: diversos enfoques de la pandemia

Salvador Gorbea Portal
Maricela Piña Pozas

(COORDINADORES)

$$y = ae^{bx}$$



$$\lambda = \frac{\beta(\chi I_{Ga} + I_{Ap} + I_{As} + I_{Hp} + I_{Hs})}{N}$$



Z669.8
I59

Investigación y metría de la información sobre COVID-19 :
diversos enfoques de la pandemia / Coordinadores Salva-
dor Gorbea-Portal, Maricela Piña-Pozas. – México : UNAM.
Instituto de Investigaciones Bibliotecológicas y de la In-
formación : Instituto Nacional de Salud Pública, 2021.

xxii, 427 p. – (Metría de la información y del
conocimiento científico)

ISBN:

1. Bibliometría. 2. COVID- 19 - Investigación. 3. COVID- 19
- Aspectos sociales. 4. Pandemia de COVID-19, 2020-. I.
Gorbea Portal, Salvador, coordinador. II. Piña Pozas, Ma-
ría Maricela, coordinadora. III. Ser.

Diseño de portada: Mario Ocampo Chávez

Primera edición: agosto de 2021

D.R. © UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México

Impreso y hecho en México

ISBN:

Publicación dictaminada

Impreso y hecho en México

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional
de Salud Pública

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Contenido

Prólogo.....	xi
JUAN ÁNGEL RIVERA DOMMARCO	
Prefacio	xvii
GEORGINA ARACELI TORRES VARGAS	
Introducción	xix
SALVADOR GORBEA-PORTAL	
MARICELA PIÑA-POZAS	

PRIMERA PARTE. INVESTIGACIONES CLÍNICAS Y DE SALUD PÚBLICA SOBRE LA COVID-19

Desarrollo y validación de un ensayo RT-PCR en tiempo real para el diagnóstico del SARS-CoV-2 en Puerto Rico y Estados Unidos	3
ERNESTO C. GONZÁLEZ	
IVELISSE MARTIN	
Modelación matemática en medidas de mitigación para la epidemia de COVID-19	25
ROBERTO A. SAENZ	
Variación en la respuesta al SARS-CoV-2: un enfoque genético y cardiovascular	45
ROCÍO GÓMEZ	
¿Medidas generalizadas o focalizadas? Del confinamiento social al uso de cubrebocas e inmunidad de rebaño en México y en el mundo.....	75
DIANA PALAMI ANTUNEZ	
PERLA RÍOS VILLALBA	

Alteraciones de la Respuesta Inmune en COVID-19 111

EMMA S. CALDERÓN-ARANDA

NORMA A. CALDERÓN-PADILLA

VANESSA C. SÁNCHEZ-ESCALANTE

Nutrición y modulación del sistema
inmune frente a COVID-19. 137

ESTHER ALHELÍ HERNÁNDEZ TOBIÁS

SEGUNDA PARTE.
ESTUDIOS MÉTRICOS DE LA INFORMACIÓN
Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

Crecimiento de la producción científica
y de su impacto sobre la COVID-19 161

SALVADOR GORBEA-PORTAL

MARICELA PIÑA-POZAS

Multidisciplinariedad de la producción científica sobre
COVID-19: estudio bibliométrico comparativo
de enfermedades pandémicas 199

RICARDO ARENCIBIA-JORGE

MARÍA DE LOURDES GARCÍA-GARCÍA

ERNESTO GALBÁN-RODRÍGUEZ

HUMBERTO CARRILLO-CALVET

Prioridades científicas de las naciones ante el COVID-19. 225

DARLENIS HERRERA VALLEJERA

YANIRIS RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

Preparación y respuesta del sistema de investigación de
México ante la pandemia por la enfermedad COVID-19.
Un análisis desde los estudios métricos. 259

YOSCELINA IRAIDA HERNÁNDEZ GARCÍA

MÓNICA ANZALDO MONTOYA

Incremento de la conducta suicida durante la pandemia COVID-19: revisión rápida.....	281
ROSARIO VALDEZ SANTIAGO MARICELA PIÑA-POZAS ERÉNDIRA MARÍN MENDOZA VANIA MARTÍNEZ GUZMÁN MARÍA ANTONIETA CHAGOYÁN SÁNCHEZ	
Uso, efectividad y evidencia de las Medicinas Complementarias para el COVID-19	311
VICTORIA SANDOVAL-ESLAVA	

TERCERA PARTE.
 ASPECTOS SOCIALES RELACIONADOS
 CON LOS EFECTOS DE LA PANDEMIA

Comunicación de riesgos en el regreso a la nueva normalidad durante la pandemia de COVID-19 en México.....	343
GUADALUPE RODRÍGUEZ-OLIVEROS BRENDA NATHALY GUZMAN VALENCIA EDWARD A. FRONGILLO	
Resiliencia en la nueva normalidad: aprender a convivir con la COVID-19	373
LORENA ELIZABETH CASTILLO CASTILLO LAURA MAGAÑA VALLADARES	
Educación superior en el medio rural y COVID-19	395
NOELIA RODRÍGUEZ PIÑA	
Retos de la enseñanza superior a distancia durante la pandemia por COVID-19. Ventajas, desventajas, experiencias	413
MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO	

Alteraciones de la Respuesta Inmune en COVID-19

EMMA S. CALDERÓN-ARANDA

*Departamento de Toxicología, Centro de Investigación
y de Estudios Avanzados (Cinvestav), México*

NORMA A. CALDERÓN-PADILLA

*Residente de 2do. año de Neumología, Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias (INER) "Ismael Cosío Villegas", México*

VANESSA C. SÁNCHEZ-ESCALANTE

*Salud en el Trabajo, Unidad de Medicina Familiar 28 "Gabriel Mancera",
Instituto Mexicano del Seguro Social, México*

INTRODUCCIÓN

A partir de la expansión mundial del SARS-CoV-2 se produjo una grave pandemia que al 3 de septiembre del 2020, registra al menos a 26 208 690 personas infectadas y 867 219 muertes a nivel global (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>). El SARS-CoV-2 es altamente contagioso, se transmite de persona a persona a través de gotas de saliva expulsadas por las vías respiratorias y orales, la principal vía de entrada es a través de las mucosas nasales con un periodo de incubación de 5-14 días (Lu *et al.* 2020, 572). La infección por SARS-CoV-2 produce un síndrome respiratoria agudo severo (SARS-Severe Acute Respiratory Syndrome) y la enfermedad causada por este virus fue designado como COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (WHO 2020).

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae. Cuenta con una cadena sencilla de ácido ribonucleico (ARN) y cinco distintas estructuras proteicas: proteína espiga (S -spike), de membrana (M), de envoltura (E), nucleocapside (N), hemaglutinina esterase (HE) (Walls *et al.* 2020, 281-282). Se han reportado siete cepas de coronavirus que infectan a los humanos y, si bien la mayoría de las infecciones por co-

ronavirus causan manifestaciones respiratorias leves, la producida por el SARS-CoV, MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) y el SARS-CoV-2, producen infecciones más severas. El SARS-CoV-2 es más parecido al SARS-CoV que al MERS-CoV, con una homología a nivel de la secuencia de ácidos nucleicos de 78% y 50%, respectivamente (Lu *et al.* 2020, 565).

El SARS-CoV-2 invade a las células humanas a través de la unión de la proteína S, a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que se encuentra en la membrana plasmática de las células hospedera (Zhou *et al.* 2020, 272). El ACE2 está ampliamente distribuido en el epitelio nasal, oral, pulmonar, cerebro, corazón, endotelio vascular, riñones, colon y testículos (Hikmet *et al.* 2020, 2-6). Aunque la infección inicia en las vías respiratorias bajas, causando el síndrome respiratorio agudo (SIRA), tiene el potencial de extenderse rápidamente debido a que se produce una hiperactivación de la respuesta inflamatoria, aumentando las citocinas circulantes y causando daño mitocondrial, falla multiorgánica y muerte. Para infectar las células hospederas, la proteína S necesita ser escindida por la serina proteasa transmembranal 2/4 (TMPRSS2), que genera las fracciones S1 y S2. La fracción S1 se une al dominio proteasa de ACE2, en tanto que S2 cambia su estructura y permite la fusión de la envoltura viral con la membrana de la célula hospedera, permitiendo la entrada del virus y la internalización de ACE2 por vesículas endocíticas (Hoffmann *et al.* 2020, 272-275). Esto resulta en la disminución de ACE2 en la superficie de la membrana plasmática, disminuyendo drásticamente la degradación de AngII y la generación de péptidos cardioprotectores. Esta disminución contribuye al daño del tejido pulmonar, pérdida de su función y la generación de una tormenta de citocinas que contribuye a la inflamación generalizada (Balakumar y Jagadeesh 2014, 2149).

En el citosol, el SARS-CoV-2 pierde la envoltura que recubre su genoma de ARN, el cual utiliza para producir replicasas y proteínas no estructurales. Las réplicas generan ARN subgenómico que se traduce para producir las proteínas S, N, M y E. Las proteínas que ayudan al ensamblaje y transporte de las partículas virales infecciosas en la nueva membrana viral, son co-traduccionalmente translocadas al retículo endoplásmico, en donde son plegadas y glicosiladas para

posteriormente ensamblar los diferentes elementos del SARS-CoV-2. El virus ya completo, es exportado utilizando la maquinaria de la vía secretoria de la célula hospedera (Sicari *et al.* 2020, 1-2).

En seguida, revisaremos brevemente las características clínicas de la COVID-19, la respuesta inmune que se induce y que se relaciona con la fisiopatología de la enfermedad, y la lógica que sustenta el uso de algunos agentes terapéuticos dirigidos al control de las alteraciones de la respuesta inmune que se presentan en la COVID-19.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA COVID-19

El conocimiento actual sobre la enfermedad asociada a la infección con SARS-CoV-2 es aun limitado. A continuación se describe la clasificación, de acuerdo con la manifestación clínica de la COVID-19 (WHO, 2020).

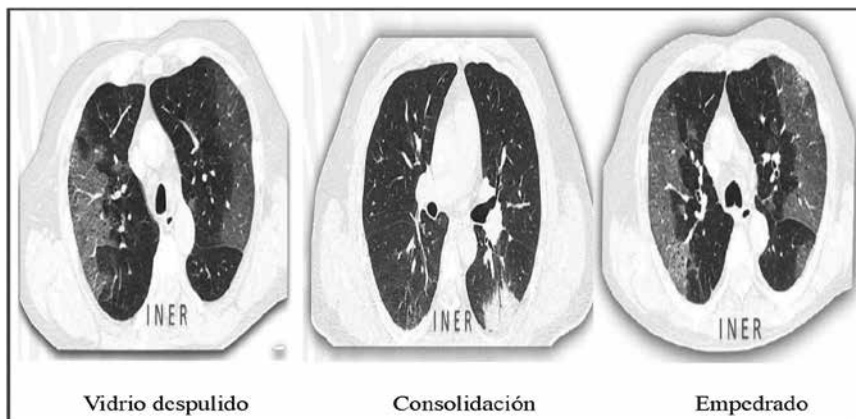
Asintomático. Corresponde a individuos positivos para SARS-CoV-2 sin signos ni síntomas de enfermedad, pero con capacidad de transmitir el virus. Diferentes estudios refieren que el 60 % de los individuos infectados por SARS-CoV-2 son asintomático. En la tomografía computarizada (TC) el 54% puede presentar cambios pulmonares, comparado con un 80% en pacientes sintomático (Zhao *et al.* 2020, 1-2).

Enfermedad leve (WHO, 2020). Cursa como una infección de vías aéreas superiores. El 82% de los adultos y niños, presentan la COVID-19 como un síndrome gripal de intensidad leve-moderada, autolimitada, con mialgias, artralgias, astenia, adinamia, fiebre, tos no productiva y disnea de medianos-grandes esfuerzos. Se resuelve en aproximadamente una o dos semanas. La fiebre se presenta durante 2 días y no siempre en los primeros días de la enfermedad (Gulati 2020, 6-10).

Enfermedad moderado a grave (WHO 2020). Se presenta como un cuadro bifásico con una infección de vías respiratorias superiores y neumonía. Los adultos mayores (>60 años) con comorbilidades como (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedades cardiovasculares, entre otras) y antecedentes de tabaquismo, son la

población más vulnerable para desarrollar este cuadro. Los pacientes presentan fiebre, tos productiva, mialgias, artralgias, disnea (la magnitud es acorde al porcentaje de lesión pulmonar), cefalea, dolor torácico, confusión, hemoptisis, dolor abdominal; pueden presentar síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), también denominado síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que puede tener desenlace fatal (Gulati 2020, 6-10). Se ha encontrado una correlación entre la progresión de la enfermedad y el aspecto de las lesiones pulmonares en la TC; inicialmente se presentan lesiones tipo vidrio despulido, que progresan hacia un patrón en empedrado, aproximadamente a los 8 días del inicio de la enfermedad, progresando a lesiones tipo consolidación (Figura 1). Esta última denota un estado avanzado de la enfermedad. El mayor porcentaje de los pacientes presentaron neumonía bilateral (75%) (Juárez-Hernández *et al.* 2020, 75).

Figura 1. Patrones de lesión pulmonar por SARS-CoV-2.
Imágenes de tomografía axial computarizada



Enfermedad crítica con SIRA (WHO 2020). Tiene un inicio tardío y ocurre aproximadamente una semana después del comienzo de los síntomas respiratorios. Se manifiesta con tos, disnea, dolor en el pecho, confusión, somnolencia, cianosis. Se acompaña de cambios radiológicos y en la TC pulmonar. Los pacientes requieren oxígeno

suplementario y/o ventilación mecánica y deben ser ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI), presentan alta tasa de mortalidad. El grupo vulnerable con la mayor tasa de mortalidad son adultos de edad >65 años con comorbilidades (diabetes e hipertensión, enfermedad coronaria, enfermedad hepática crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hábitos tabáquicos, con puntuaciones altas en qSOFA (quick Sequential Organ Failure) (Gulati *et al.* 2020, 6-10). Los hombres de todas las edades tienen un riesgo mayor de desarrollar SIRA secundario, comparado con las mujeres. Los criterios de gravedad se definen por la presencia de cianosis, palidez, confusión mental, 30 o más respiraciones por minuto, retracción supraesternal, tiros intercostales, saturación porcentual de oxígeno (SpO₂) menor a 93% en reposo, índice de Kirby menor a 300 mmH [presión arterial parcial de oxígeno (PaO₂)/concentración de oxígeno (FiO₂)] y lesiones pulmonares en más del 50% en los campos pulmonares con aparición en menos de 48 horas (Liu *et al.* 2020, 4). Los biomarcadores de mal pronóstico son: dímero D elevado, linfopenia por debajo de los valores normales en etapas tempranas de la enfermedad, proteína C reactiva (PCR) alta, procalcitonina alta, hiperglucemia, desequilibrio de electrolíticos (hiponatremia e hipocalcemia), enzimas hepáticas elevadas, aspartato aminotransferasa (AST) cinco veces sobre el valor normal, aumento de la fosfatasa alcalina de al menos dos veces sobre el valor normal, hipoproteinemia con un nivel sérico de albúmina igual o menor a 30 g/L, aumento de 3 segundos en el tiempo de protrombina (TP), aumento de 10 segundos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Los pacientes con estas alteraciones en pruebas de laboratorio, desarrollaron insuficiencia respiratoria que requieren ventilación mecánica y son más susceptibles a desarrollar shock y falla orgánica múltiple (Gulati 2020, 6-10).

Enfermedad crítica: Septicemia (WHO 2020). En adultos, se presenta con disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal causada por una desregulación de la respuesta del huésped a la infección. Se presentan signos de disfunción orgánica: alteración del estado mental, disnea o taquipnea, SpO₂ baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel jaspeada, datos de

coagulopatía en las pruebas de laboratorio, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia o hiperbilirrubinemia. En niños se presenta con infección y ≥ 2 criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en función de la edad, uno de los cuales debe consistir en anomalías de la temperatura o del número de leucocitos.

Enfermedad crítica: Choque séptico (WHO 2020). En adultos cursa con lactato sérico > 2 mmol/l e hipotensión persistente que, pese a la reposición de la volemia, necesita vasopresores para mantener una TA media ≥ 65 mm Hg. En niños se presenta hipotensión (TA sistólica $< 5^{\circ}$ percentil o > 2 desviaciones típicas por debajo del valor normal para la edad) o dos o tres de los siguientes: alteración del estado mental, bradicardia o taquicardia (< 90 latidos por minuto (lpm) o > 160 lpm en lactantes y < 70 lpm o > 150 lpm en niños) llenado capilar prolongado (> 2 seg) o pulso débil; taquipnea, piel fría o jaspeada o erupción petequeal o purpúrica, lactato elevado, oliguria, hipertermia o hipotermia.

Diversos estudios han mostrado que la COVID-19 cursa con diferentes efectos sobre la RI innata y adaptativa, ocasionando daño en diferentes órganos y sistemas. En la Tabla 1, se presentan algunos de los órganos diana más relevantes y los mecanismos inmunes que se han asociado al daño.

Tabla 1. Daño orgánico asociado a la respuesta inmune en la COVID-19

Órgano	Mecanismo inmune	Manifestaciones clínicas	Referencia
Pulmón	El SARS-CoV-2 es capaz de causar daño alveolar directo a través de la inflamación local que impide el intercambio de gases o lesión del parénquima pulmonar, secundario a la tormenta de citocinas y a la liberación de las trampas extracelulares por los neutrófilos.	SIRA	(Xu <i>et al.</i> , 2020, 20-22)
Corazón	El SARS-CoV-2 daña el miocardio a través de la unión a ACE2, el cual se sobreexpresa en pacientes con enfermedades cardiovasculares crónicas. La internalización del virus a través de ACE2, disminuye ACE2 en la superficie de la membrana plasmática, afectando la generación de péptidos cardioprotectores. La la tormenta de citocinas y la subsecuente inflamación sistémica induce apoptosis por hipoxia, promoviendo la ruptura de la placa coronaria, un efecto procoagulante y formación de trombos en las arterias coronarias.	Miocarditis con contracción sistólica reducida que puede desencadenar arritmias, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca fulminante	(Hafiane <i>et al.</i> , 2020, 314-315)
Riñón	La lesión renal se asocia a la presencia de ACE2 en la membrana apical del borde en cepillo del túbulo proximal y túbulo recto proximal (rama ascendente gruesa del asa de Henle). La inflamación sistémica induce daño indirecto debido sepsis: la tormenta de citocinas desequilibran la interacción pulmón, corazón y riñón originando una insuficiencia renal aguda y síndrome cado-renal.	Insuficiencia renal aguda, Síndrome cardíaco-renal	(Naicker <i>et al.</i> , 2020, 824-825)
Hígado	Hepatitis inflamatoria aguda debido a la infección de los colangiocitos y las células hepáticas. Es secundaria a la inflamación sistémica y/o a la toxicidad de los fármaco utilizados para el tratamiento de COVID-19 (antivirales como Abidol, Remdesivir, Lopinavir, Ritonavir, Oseltamivir, Aciclovir, antipiréticos como el paracetamol) y el uso de antibióticos y antipalúdicos como hidroxicloroquina).	Hepatitis aguda, Insuficiencia hepática	(Miao <i>et al.</i> , 2020, 671-674)
Sistema nervioso central y periférico	El virus SARS-CoV-2 causa daño directo debido a que es neuroinvasivo; a través de la infección del nervio olfatorio, alcanzando al bulbo olfatorio, hipocampo, islamo y tallo cerebral a través de transferencia transsináptica de las neuronas infectadas. Via hemática alcanza las células endoteliales microvasculares del cerebro. La tormenta de citocina, ocasionado una inflamación meníngea y daño a la integridad de barrera hematoencefálica y un estado de hipercoagulabilidad.	Enfermedad Cerebrovascular (isquémica, trombótica o hemorrágica), Encefalitis, Encefalopatía necrotizante aguda, Epilepsia, Síndrome de Guillain-Barré, Anosmia, Ageusia, Hipocausia neurosensorial sbita, Neuropatía óptica	(Elhal <i>et al.</i> , 2020, 768-780)
Sistema Hemático	Complicaciones trombóticas debido la activación de la cascada de coagulación y consumo de plaquetas a través de la infección de células endoteliales vasculares y la tormenta de citocinas. Esto ocasiona lesión vascular y formación de trampas extracelulares producidas por los neutrófilos (NETs), favoreciendo también de esta manera la formación de trombos.	Síndrome de coagulación intravascular diseminada	(Nakazawa <i>et al.</i> , 2020, 1-2)
Obstétricas	Las complicaciones durante el embarazo se atribuyen a una disfunción de la circulación placentaria, principalmente por el depósito de fibrina intervellositaria y subcoriónica, formación de vellosidades avasculares, necrosis fibrinoide vellositaria fibróticas y tendencia protrombótica, probablemente secundarias a los daños producidos por la tormenta de citocinas.	Pre-eclampsia, Ruptura prematura de membranas, Parto prematuro <37 semanas, Poligobdramnios, Retraso del crecimiento fetal, Muerte perinatal	(Di Mascio <i>et al.</i> , 2020, 4-7)

RESPUESTA INMUNE EN LA COVID-19

La respuesta inmune innata y adaptativa, es central para eliminar un virus, pero la hiperactivación de ésta o una regulación alterada que afecte la defensa antiviral, puede causar daño en los tejidos del hospedero. En la COVID-19, el daño pulmonar inicial y la severidad de la enfermedad, esta determinada por la hiperactivación de la respuesta inmune innata, la cual inicia con la activación de los macrófagos residentes en el pulmón, lo que eventualmente resulta en el daño del epitelio que favorece la aparición del SIRA (Xu *et al.* 2020, 421).

Los macrófagos tienen un papel central en la respuesta inmune innata y pueden ser activados por patrones moleculares asociados al daño (DAMPs - damage-associated molecular patterns), como el contenido intracelular liberado de las células muertas y/o proteína liberado después de una lesión tisular, o a través de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs -pathogen-associated molecular patterns), como el ARN viral o fosfolípidos oxidados, que son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRS -pattern recognition receptors-). La generación de DAMPs por la lisis de los neumocitos y PAMPs del virus, al inicio de la infección por SARS-CoV-2, activan múltiples vías a través de los TLRs (toll like receptos), el NLRP3/inflammasoma, o de sensores citoplasmáticos de ARN, como RIG-I (retinoic acid-inducible gene I) y MAVS (mitochondrial antiviral-signalling protein) (Medzhitov 2020, 818-821). La estimulación de éstos receptores, induce la transducción de la señal y la activación de vías de señalización intracelular, que regulan positivamente la expresión y secreción de las citocinas inflamatorias IL-6 (interleucina 6), IL-1 β (interleucina 1 β) y TNF α (factor de necrosis tumoral α), e interferones (IFN) Tipo I (IFN-TI) IFN α e IFN β que tienen actividad antiviral (Figura 2). Además se induce la activación de las células NK (Natural Killer). Posteriormente, se expresa la inmunidad adaptativa, que también tiene un papel importante en el aclaramiento viral a través de la función de las células Th (T cooperadoras) y las Tc (T citotóxicas) activadas; estas últimas destruyen las células infectadas por virus. Además, la IL-6 también promueve la diferenciación las células B, favoreciendo la respuesta adaptativa y la producción de inmunoglobulinas G (IgG) antivirales y

células B de memoria, lo que eventualmente permitirá adquirir inmunidad protectora de larga duración (Medzhitov 2020, 818-821).

Además de la inducción de las citocinas inflamatorias, en la fisiopatogénea de la COVID, participa una inadecuada respuesta antiviral. En la respuesta inmune innata, los IFN- α y - β son esenciales para la defensa contra el virus y otras infecciones microbianas. La inducción de IFN- α y - β inicia cuando los PAMPs virales son unidos por los PRRs y con la proteína MAVS, la cual, a través de una cascada de señalización que involucra a varias cinasas, activa a NF- κ B (factor nuclear κ B) y a IRF3 e IRF7 (factor regulador 3 y 7 de IFN); el NF- κ B activado se transloca al núcleo, en donde induce la transcripción de citocinas proinflamatorias, mientras que IRF3 e IRF7, como homodímeros y heterodímeros, se translocan al núcleo para iniciar la transcripción de IFN- α y - β (Figura 2). La función de los IFN-TI, se lleva a cabo a través de su unión a su receptor dimérico (IFNAR), señal que activa la vía de transducción JAK-STAT1 y STAT2, en la que las JAK1 y TYK2 fosforilan STAT1 y STAT2, que forman un complejo con IRF9; este complejo se transloca al núcleo y estimula la transcripción de los genes estimulados por IFN (Figura 2) (Wit *et al.* 2016, 528). A partir de estudios realizados con SARS-CoV se han planteado algunos posibles mecanismos para explicar la disminución de la respuesta antiviral en COVID-19. En ratones se han demostrado que la replicación del SARS-CoV induce una respuesta IFN- α/β significativa pero tardía, acompañada del reclutamiento de macrófagos inflamatorios. Esto produce a nivel pulmonar un aumento de citocinas y quimiocinas, fuga vascular y apoptosis de células T específicas del virus, resultando en disminución de la eficiencia para eliminar el virus (Channappanavar *et al.* 2016, 183-186). Otros mecanismos propuestos para explicar como los coronavirus disminuyen la función de los IFN-TI, se relaciona con el hecho de que la proteínas NSP1 del coronavirus antagonizan la respuesta de los IFN, bloqueando la fosforilación de STAT1 (Narayanan *et al.* 2008, 4475-4476). Por otro lado, se ha establecido que las proteínas estructurales M y N inhiben la señalización de los IFN desactivando TRAF3, TBK /IKK (Siu *et al.* 2014, 144-146) . Como consecuencia de la ineficiente destrucción del virus, se amplifica aún más la respuesta inflamatoria, (contribuyendo a generar la tormenta de citocinas), debido a que la amplificación del

virus estimula a los PRR, generándose una retroalimentación entre la replicación viral-activación de la respuesta inflamatoria e inhibición de la función de los IFN-TI.

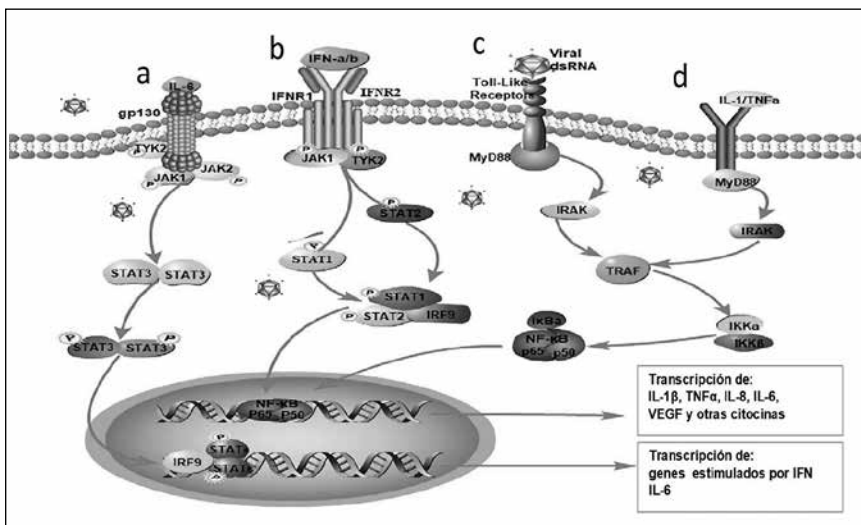


Figura 2. (a) IL-6 se une al receptor transmembrana IL-6R para generar el complejo IL-6/IL-6R, que induce la homodimerización de la proteína gp130, quien transduce la señal que río abajo activa las moléculas de señalización TYK2, JAK1, JAK2 y la fosforilación de STAT3. Esta forma un homodímero, se transloca al núcleo y promueve la transcripción de IL-6; (b) IFN-α/β se une al receptor dimérico IFNAR, río abajo se transduce la señal a JAK y TYK2 que fosforilan a STAT1, STAT2 e IRF9, quienes ya fosforiladas forman un complejo que se transloca al núcleo para iniciar la transcripción de los genes estimulados por IFN. (c) TLR3 (in PRR que reconoce específicamente el ARN viral), transduce la señal que involucra el reclutamiento de las proteínas de transferencia de señal MyD88, IRAK, IKKε y TRAF6, para finalmente fosforilar IKK que ahora libera al NF-κB; este se transloca al núcleo activando la transcripción de citocinas inflamatorias; (d) IL-1β y TNF-α activan también la vía de NF-κB para iniciar la transcripción de citocinas inflamatorias. (Adaptada de Song *et al.* 2020, 283).

En los pacientes COVID-19 con daño pulmonar, el aumento de citocinas inflamatorias, principalmente IL-6, favorece también la neutrofilia y el reclutamiento de gran cantidad de neutrófilos en el parénquima pulmonar, aún en ausencia de infecciones bacterianas (Lagunas-Rangel 2020). En estas condiciones el parénquima pulmonar puede sufrir daño por los productos liberados por los neutrófilos activados:

leucotrienos, trampas extracelulares de neutrófilos (NETS -neutrophil extracellular traps-) y especies reactivas de oxígeno (ROS). Esto resulta en neumocitosis y lesión endotelial, que induce una lesión pulmonar aguda. De hecho, en las infecciones virales graves o persistentes, los neutrófilos alveolares generan edema intersticial, alteración de la ventilación/perfusión e insuficiencia respiratoria hipoxémica (Cicco *et al.* 2020, 2).

Otros datos de hiperactivación de la RI correlacionan con la severidad de la enfermedad. En pacientes de COVID-19 se observa un aumento de monocitos circulantes que secretan IL-6 e IL-1 β (Wen *et al.* 2020, 5-11; Zhang *et al.* 2020a, 5-6). En pacientes con COVID-19 severa, se han reportado niveles elevados de IL-6, IL-1 β y de LDH (lactato deshidrogenasa) en suero, comparado con los controles (Chen *et al.* 2020); el aumento de IL-1 β y LDH sérico, es indicativo de piroptosis, una forma de muerte celular no programada asociada a la activación del inflamosoma NLRP3, un efecto que puede ser inducido por las citocinas inflamatorias o a través de la activación directa de inflamosoma por el SARS-CoV-2 (Chen *et al.* 2019, 4-7).

En los pacientes COVID-19 con neumonía grave, se han encontrado recuentos sustancialmente más bajos de linfocitos totales, T_{CD4+} (Th), T_{CD8+} (Tc) y NK, comparado con los pacientes con síntomas leves (Huang *et al.* 2020, 500-50; Wan *et al.* 2020, 5-7; Wang *et al.* 2020b, 1064-1067) y en pacientes que no sobreviven, se encuentra un aumento de linfocitos T proinflamatorios (Th17) y de Tc, pero disminución de linfocitos T_{CD4+} y T_{CD8+} (Xu *et al.* 2020, 421). En pacientes con manifestaciones severas que requirieron atención en UCI, se encuentran concentraciones altas de citocinas tipo Th1 (IL-1 β y IFN γ) y Th2 (IL-10), aumento en los niveles de IL-2, IL-7, G-CSF (granulocyte colony stimulation factor), IP-10 (IFN γ -induced protein 10), MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), MIP-1 α (macrophage inflammatory protein 1 α) y TNF, comparados con los pacientes que no requirieron UCI (Huang *et al.* 2020, 500-501). En pacientes con COVID-19 severo, también aumentan las concentraciones de IL-6, comparadas con pacientes con síntomas leves-moderados (Wan *et al.* 2020, 5-7).

TERAPIA DIRIGIDA A LA RESPUESTA INMUNE EN LA COVID-19

Actualmente no existe un tratamiento específico para la COVID-19 aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos. Las opciones más comunes de tratamiento para infecciones virales se basan en bloquear la entrada viral y/o replicación. Sin embargo, considerando que los efectos de la COVID-19, involucran efectos sobre la RI, se encuentran en estudio, fármacos que inhiban y modulan la hiperactivación de la RI (Vardhana 2020, 1). En seguida revisaremos la lógica que sustenta el uso de algunos agentes terapéuticas dirigidas al control de la hiperactivación de la respuesta inmune que se presentan en la COVID-19.

Anticuerpos neutralizantes. Se basa en la hipótesis de que los anticuerpos neutralizantes (AcN) que reconocen la proteína S, evitaría la unión del virus a ACE2 y por lo tanto la entrada a la célula hospedera. El uso de la inmunidad pasiva con plasma de pacientes que tuvieron seroconversión y una recuperación exitosa en epidemias, como la de Influenza y Ébola, tiene una larga y generalmente exitosa historia (Abraham 2020, 401-402). Los últimos años se han desarrollado anticuerpos monoclonales (mAc) neutralizantes (mAcN) para su uso en diferentes enfermedades infecciosas. Para COVID-19 estudios en pequeñas cohortes, han mostrado resultados alentadores utilizando plasma de convalecientes (Klasse y Moore 2020, 1-2), pero en un estudio clínico aleatorizado en pacientes con COVID-19 severo y potencialmente mortal, no se encontró una mejoría significativa a los 28 días, en comparación con el tratamiento estándar (Li 2020, 12-15).

Fármacos inmunomoduladores.

Se están explorando principalmente dos enfoques para regular la respuesta inmune, que permita reducir la carga viral, al tiempo que se previene la falla orgánica. Se plantea la administración de inmunosupresores para reducir la hiperinflamación inducida por la infección viral, que a su vez provoca daño local secundario a la inflamación. Otra estrategia es el uso de potenciadores inmunes, como citocinas, inhibiendo puntos de control inmunitarios, proteínas de señalización, péptidos antimicrobianos y ligandos de los PRRs, todo con el objetivo

de erradicar el virus tras la estimulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas del hospedador (Florindo 2020, 2).

Fármacos inmunosupresores

Corticoesteroides. Debido a su rápido efecto inmunosupresor, los glucocorticoides se utilizan con frecuencia en casos de síndromes hiperinflamatorios, como el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), con resultados positivos (Coutinho y Chapman 2010, 2). Estudios previos muestran resultados diversos; mayor mortalidad e índices de infecciones secundarias en infección por influenza, disminución del aclaramiento viral de SARS-CoV y MERS-CoV, complicaciones por terapia con corticoesteroides en sobrevivientes, así como un pequeño efecto en mortalidad en pacientes con choque séptico (Mokra *et al.* 2019, 11-14). El estudio del grupo colaborativo RECOVERY, encontró que en los pacientes que recibieron Dexametasona oral o intravenosa (6 mg cada 24 horas/10 días), presentaron menor incidencia de muerte, viéndose esta diferencia solamente en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (29.3% vs 41.4%) u oxígeno con ventilación mecánica no invasiva (23.3% vs 26.2%), así como en pacientes con síntomas de más de 7 días, comparado con los pacientes con tratamiento estándar. Estos resultados sugieren que en esa etapa la enfermedad predomina el componente inmunopatológico, mientras que la replicación viral activa juega un papel secundario (The RECOVERY Collaborative Group 2020, 1).

Inhibidores de citocinas. El aumento de los niveles de citocinas inflamatorias y la correlación del incremento de IL-6 con la severidad de los datos clínicos, el requerimiento de ventilación mecánica y la mortalidad, ha permitido hipotetizar que la “tormenta de citocinas” es el principal responsable de la toxicidad y daño orgánico final en la COVID-19. Por ello se están estudiando fármacos enfocados al control de los blancos moleculares de las citocinas inflamatorias.

Anakinra. El SARS-CoV-2 se une a TLRs, cuya activación inducen la expresión de IL-1 β , además de que activa el NLRP3/inflamasoma, que escinde la pro-IL-1 β , permitiendo que ésta madure y activa secreción y su función como mediadora de la fiebre, inflamación y fibrosis. Se propone que Anakinra (antagonista del receptor de IL-1) podría representar un tratamiento eficaz para las formas graves de COVID-19.

En pacientes con SIRA moderado-severo y marcadores de inflamación elevados, se observó una mayor reducción en la proteína C reactiva (PCR), supervivencia y mejoría en la función respiratoria con el uso de Anakinra intravenoso a dosis alta (Cavalli *et al.* 2020, 326-329). En otro estudio, el grupo tratado con Anakinra disminuyó el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad, en comparación con los pacientes con tratamiento estándar. No obstante, aún no existen datos suficientes para sustentar el uso de Anakinra para el tratamiento clínico de COVID-19 (Huet *et al.* 2020, 1).

Tocilizumab. Es un mAc que antagoniza el receptor de IL-6 (IL-6R), por lo que se propone su uso para el tratamiento de la tormenta de citocinas en la COVID-19. El Tocilizumab se une a la forma membranal y la soluble del receptor de IL-6, suprimiendo la activación de la transducción de las vías de JAK/STAT y de MAPK/NF-KB y los efectos inflamatorios (Figura 2). En el primer estudio clínico fase II (COVACTA) para el uso de Tocilizumab en COVID-19, el tratamiento con Tocilizumab no afectó el estado clínico o el porcentaje de muertes en la semana cuatro (Zhang *et al.* 2020b, 3).

Inhibidores de Janus Cinasas (JAK). El uso de inhibidores de la familia de JAK pudiere representar una terapia adecuada para la COVID-19, ya que las citocinas como IL-6, al unirse a su receptor membranal, ríó abajo activa la vía JAK/STAT y NF-KB, que regulan la transcripción de diferentes citocinas inflamatorias (Figura 2). Los inhibidores de JAKs limitan eficazmente la expresión de citocinas, por lo que coadyuvarían a controlar la tormenta de citocinas. Sin embargo la vía de JAK/STAT, también participa en el control de la expresión de IFN-TI (α y β) (Figura 2), los cuales tienen una función antiviral muy importante. Por ello, para el uso de los inhibidores de JAKs debe considerarse la etapa de la infección en la que se encuentra el paciente (Schwartz, Kanno y O'Shea 2017 2-3).

Baricitinib es un inhibidor selectivo para JAK1 y JAK2. Además de su acción antiinflamatoria, parece tener efectos antivirales reduciendo la endocitosis del SARS-CoV-2. Actualmente no hay ensayos clínicos que establezcan su eficacia en el tratamiento del COVID-19. Estudios en grupos pequeños de pacientes, observaron disminución significativa en el tiempo de recuperación clínica y de síntomas respiratorios, así como una disminución de los niveles de la PCR (Cantini 2020, 318-319).

Ruxolitinib. En estudios con un número limitado de pacientes, se encontró una mejoría en el daño pulmonar (TA) y una recuperación clínica más rápida, recuperación más rápida de la linfopenia y menores efectos adversos, con respecto a los controles (Cao *et al.* 2020, 139-141). Es necesario contar con resultados de estudios clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia de ambos inhibidores de las JAKS en el tratamiento de COVID-19.

Inhibidores de Tirosina-Cinasas Bruton (BTKs). En los macrófagos, los TLR reconocen el ARN monocatenario de SARS CoV-2, iniciando la señalización a través de la activación de NF- κ B dependiente de BTKs, y con ello la transcripción de múltiples citocinas y quimiocinas inflamatorias. Las BTKs juegan un papel clave en la activación del NLRP3/inflamasoma. Por lo anterior, se hipotetiza que la inhibición de la señalización de macrófagos dependiente de BTK es fundamental para disminuir las respuestas inflamatorias por SARS-CoV-2. El estudio más prometedor hasta la fecha, encontró que en el grupo de pacientes en los que se administró Icalabrutinib (inhibidor de BTKs) mejoró la oxigenación y la linfopenia, normalizándose más rápidamente los niveles de la PCR y de IL-6, sin toxicidad identificada (Roschewski *et al.* 2020, 4-6). Actualmente se encuentran en marcha múltiples estudios para evaluar la eficacia de los inhibidores BTK en la COVID-19.

Potenciadores Inmunes

IFNS tipo I. Éstos promueven la eliminación del virus y el control de la infección. Los macrófagos detectan el ARN del SARS-CoV-2 mediante PRR, incluidos los receptores tipo Toll (TLR-) 3 y 7 y/o sensores de ARN citoplasmático, como receptor inducible por ácido retinoico (RIG-I) RLR el gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) y la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5). La activación de TLR3/7 resulta en la translocación nuclear de NF κ B e IRF3, mientras que la activación de RIG-1/MDA5 induce la activación de IRF3. Esto desencadena una mayor expresión de IFN-TI (vía IRF3) y otras citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α , vía NF κ B). Las IFN-TI y otras citocinas proinflamatorias promueven su propia expresión a través de la autoamplificación: el IFN-TI activa el complejo receptor de IFN- α (IFNAR) activando la vía JAKS/ STAT1 y 2. La activación del receptor de IL-1b, IL-6 y TNF α , aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias a

través del factor de transcripción NFκB (Figura 2). Se propone que en una proporción de personas infectadas, el SARS-CoV-2 interfiere con la activación de la expresión de los IFN-TI en diferentes puntos, lo que se asociaría con una enfermedad más grave y un pronóstico más precario. Por ello, mejorar la actividad antiviral puede ser una estrategia de tratamiento lógica (Felsenstein 2020, 3-6).

El IFNβ parece ser el interferón más relevante para tratar las infecciones por SARS-CoV-2, debido probablemente a la actividad protectora del IFNβ1 en el pulmón, por la regulación positiva en la secreción de adenosina anti-inflamatoria y el mantenimiento de la función de barrera endotelial. Esta función del IFNβ, sustenta con los datos clínicos que indican una reducción en la fuga vascular en el SDRA con el tratamiento con IFNβ (Sallard *et al.* 2020, 1-2). Un estudio que evaluó el efecto de un régimen de una triple combinación de IFN1β, lopinavir/ritonavir y ribavirina comparado con el tratamiento con lopinavir/ritonavir, aplicado dentro de los primeros 7 días de los síntomas, encontró una reducción en el tiempo de aclaramiento viral, alivio de síntomas y duración de estancia hospitalaria en pacientes con enfermedad severa. No obstante, actualmente no se recomienda el uso de interferones para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (Hung *et al.* 2020, 1702-1703).

Los enfoques alternativos para inducir la estimulación de TLR son prometedores. El uso de ligandos de los TLRs que reconocen al ARN monocatenario del virus, tienen como objetivo activar la transcripción de citocinas proinflamatorias, incluidos los IFN-TI, aumentan la capacidad del huésped para eliminar el virus. Debido a que los TLRs son un puente entre la RI innata y la RI adaptativa, este proceso conduce a la activación y diferenciación de las células T CD4 + en células Th1, que a su vez producen IFN-γ y conducen al cambio de clase de anticuerpos IgM a IgG en las células B. Un estudio clínico en curso, evalúa el efecto terapéutico de un análogo del ARN que estimula las vías de señalización de TLR en pacientes con COVID-19 (Florindo 2020, 10).

Anticuerpos contra PD-L1. Cada vez se reconoce más la asociación entre una significativa degeneración celular en los tejidos linfoides secundarios con la fase hiperinflamatoria en la COVID-19. La inmunosupresión (linfocitopenia) es uno de los principales factores que incrementan la morbi-mortalidad durante la sepsis, debido al

aumento de la vulnerabilidad del paciente a infecciones bacterianas o virales. Una de las principales hipótesis de esta inmunosupresión, es el aumento de la expresión de moléculas regulatorias de la respuesta inmune, como la proteína de muerte programada-1 (PD-1) y su ligando, el PR-1 (PD-L1) (Florindo 2020, 11).

En un ensayo clínico reciente en pacientes con sepsis sistémica, el anticuerpo monoclonal anti PD-1 Nivolumab, restauró el recuento y función de linfocitos, sin afectación o aumento en los niveles de IL-6, IL-8 y TNF α (Cosimo 2020, 62-64). Estos efectos sugieren que la inhibición de PD-1/PDL-1 constituye un tratamiento potencial útil contra la sepsis inducida por SARS-CoV-2 y actualmente se están investigando anticuerpos bloqueantes anti-PD-1 como agentes únicos o en combinación con otros fármacos.

Otros. Actualmente están en estudio otras terapias celulares como el uso de las células NK para mejorar la respuesta inmune, así como la utilidad de células madre mesenquimales y vesículas exocíticas derivadas de éstas, como terapia para promover la regeneración tisular y la inmunosupresión (Florindo 2020, 11).

CONCLUSIONES

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, causante del COVID-19, representa un problema grave y emergente de salud que ha causado más de noventa millones de personas infectados y cerca de dos millones de muertes a nivel mundial. Por ser un virus nuevo, la población humana no presenta inmunidad contra éste virus, por lo que éste puede infectar a las células blanco y eventualmente escapar a la respuesta inmune innata, causando la muerte de las células hospederas y la liberación del virus. Esto genera el reclutamiento de células inflamatorias y una respuesta inflamatoria descontrolada y masiva que resulta en la tormenta de citocinas que produce hiperinflamación. Ésta favorece el desarrollo de complicaciones sistémicas y por lo tanto la progresión de la enfermedad hasta las etapas severas y críticas, lo cual puede producir falla multiorgánica y la muerte del paciente.

Actualmente el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 no está totalmente definida desde el punto de vista científico, y una de las estrategias centrales está dirigida al manejo de las complicaciones generadas por la hiperinflamación en los pacientes con enfermedad severa y crítica, en los cuales las principales causas de muerte incluyen SIRA y tormenta de citocinas, también conocido como síndrome de activación de macrófagos. Por lo anterior, considerando que el desarrollo de la inflamación pulmonar y sistémica es impresionantemente rápida, y es causa y consecuencia de la tormenta de citocinas, la identificación y el control de las respuestas inflamatorias descontroladas es de suma importancia.

Así, una alternativa terapéutica racional para el tratamiento de la COVID-19 que cursa con complicaciones asociadas a la hiperinflamación, debe basarse en fármacos dirigidos a la modulación de la inflamación a través de la disminución de la activación de las células inflamatorias (inmunosupresores), la inmunopotenciación de la respuesta inmune, y/o las regulación de vías de señalización asociadas a los principales mediadores de la inflamación que causan la tormenta de citocinas (inmunomoduladores de citocinas e inhibidores de tirosinas cinasas). Los resultados publicados hasta el momento para algunos de estos fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores son promisorios. Sin embargo, aún se requieren mayores estudios clínicos que permitan validar su uso de manera fundamentada y generalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, 2020. "Passive antibody therapy in COVID-19". *Nature Reviews* 20: 401-403.
- Balakumar, Gowraganahalli Jagadeesh. 2014. "A century old renin-angiotensin system still grows with endless possibilities: AT1 receptor signaling cascades in cardiovascular pathophysiology". *Cell. Signal.* 26 (10): 2147-2160.

- Cantini, Fabrizio. 2020. "Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact". *J Infect.* 81: 318-322.
- Cao, Yang, Jia Wei, Liang Zou, Gang Huang, Wei Wang, Jianfeng Zhou. 2020. "Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial". *J Allergy Clin Immunol.* 146 (1): 137-146.
- Channappanavar, Rudragouda, Anthony R Fehr, Rahul Vijay, Matthias Mack, Jincun Zhao, David K Meyerholz, Stanley Perlman. 2016. "Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice". *Cell Host-Microbe* 2: 181-193. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
- Chen, Guang, Di Wu, Wei Guo, Yong Cao, Da Huang, Hongwu Wang, Tao Wang *et al.* 2020. "Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019". *J. Clin. Invest.* 130 (5): 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
- Chen, I-Yin, Miyu Moriyama, Ming-Fu Chang, Takeshi Ichinoh. 2019. "Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome". *Frontiers Microbiol.* 10, 50: 1-9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>.
- Cicco, Sebastiano , Gerolamo Cicco , Vito Racanelli , and Angelo Vacca. 2020. "Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Two Potential Targets for COVID- 19 Treatment". *Mediators of Inflammation*, ID 7527953: 1-25. <https://doi.org/10.1155/2020/7527953>.
- Cosimo, Serena D. 2020. "Immune checkpoint inhibitors: a physiology-driven approach to the treatment of coronavirus disease 2019". *Eur J Cancer.* 135: 62-65.

- Coutinho, Agnes E., y Karen E. Chapman. 2010. "The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights". *Mol Cell Endocrinol* 335: 2-13.
- Daria Sicari, Aristotelis Chatziioannou, Theodoros Koutsandreas, Roberto Sitia, Eric Chevet. 2020. "Role of the early secretory pathway in SARS-CoV-2 infection". 219 (9):e202006005. doi: 10.1083/jcb.202006005.
- De Wit, Emmie, Neeltje van Doremalen, Darryl Falzarano, Vincent J. Munster. 2016. "SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses". *Nat. Rev. Microbiol.* 8: 523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.8.
- Di Mascio, Daniele, Asma Khalil, Gabriele Saccone, Giuseppe Rizzo, Danilo Buca, Marco Liberati, Jacopo Vecchiet *et al.* 2020. "Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis". *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2 (S2): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.
- Ellul, Mark A, Laura Benjamin, Bhagteshwar Singh, Suzannah Lant, Benedict Daniel Michael, Ava Easton, Rachel Kneen *et al.* 2020. "Neurological associations of COVID-19". *Lancet Neurol.* 19 (9): 767-783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
- Felsenstein, Susanna, Jenny A Herbert, Paul S McNamara, Christian M Hedrich. 2020. "COVID-19: Immunology and treatment options". *Clin Immunol.* 215:1-13. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.
- Florindo, Helena F. 2020. "Immune-mediated approaches against COVID-19". *Nature Nanotechnology* 15(8): 630-645.

- Gulati Aishwarya, Corbin Pomeranz, Zahra Qamar, Stephanie Thomas, Daniel Frisch, Gautam George, Ross Summer *et al.* 2020. "A Comprehensive Review of Manifestations of Novel Coronaviruses in the Context of Deadly COVID-19 Global Pandemic". *A Comp American Journal of the Medical Sciences* 360 (1): 5-34. [https://doi: 10.1016/j.amjms.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.05.006)
- Hafiane, Anouar. 2020. "SARS-CoV-2 and the cardiovascular system". *Clinica Chimica Acta* 510: 311-316. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.019>.
- Hikmet, Feria, Loren Méar, Åsa Edvinsson, Patrick Micke, Mathias Uhlén, Cecilia Lindskog. 2020. "The protein expression profile of ACE2 in human tissues". *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.016048>.
- Hoffmann, Markus, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, Nadine Krüger, Tanja Herrler, Sandra Erichsen, Tobias S Schiergens *et al.* 2020. "SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor". *Cell*. 181(2): 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang *et al.* 2020. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China". *Lancet* 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Huang, Hao, Yanqin Fan, Zhao Gao, Wei Wang, Ning Shao, Lu Zhang, Yingjie Yang. 2019. "HIF-1 α contributes to Ang II-induced inflammatory cytokine production in podocytes", *BMC Pharmacology and Toxicology* 20:59. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0340-8>.
- Huet, Thomas, Helene Beaussier, Olivier Voisin, Stephane Jouveshomme, Gaelle Dauriat, Isabelle Lazareth, Emmanuelle Sacco, *et al.* 2020. "Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study". *Lancet Rheumatology*. 2: 393-400.

- Hung, Ivan Fan-Ngai, Kwok-Cheung Lung, Eugene Yuk-Keung Tso, Raymond Liu, Tom Wai-Hin Chung, Man-Yee Chu, Yuk-Yung Ng *et al.* 2020. "Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial". *The Lancet* 395: 1695-1704.
- Hutchinson, Matthew, Rachel S. Tattersall, Jessica J. Manson. 2019 "Haemophagocytic lymphohistiocytosis-an under-recognized hyperinflammatory syndrome". *Rheumatology (Oxford)*; 58 (S6): vi23-30. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez379>.
- Johns Hopkins University, Coronavirus Resource Center, Global Map. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- Juárez-Hernández, Fortunato, Marina Patricia García-Benítez, Alda Marcela Hurtado-Duarte, Randall Rojas-Varela, Juan Pablo Farías-Contreras, Lya Edith Pensado Piedra, Aloisia Paloma Hernández Morales. 2020. "Hallazgos tomográficos en afectación pulmonar por COVID-19, experiencia inicial en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México". *Neumol Cir Torax* 79 (2): 71-77. <https://doi:10.35366/94630>.
- Klasse, P, y John P Moore. 2020. "Antibodies to SARS-CoV-2 and their potential for therapeutic passive immunization". *eLife* 9: 1-11.
- Lagunas-Rangel, Francisco A. 2020. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis". *J. Med. Virol.* <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>.
- Li, Ling, Wei Zhang, y Zhong Liu. 2020. "Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19". *JAMA* 324, no. 5: 1-11.

- Liu, Dan, Pengfei Cui, Shaoqing Zeng, Siyuan Wang, Xinxia Feng, Sen Xu, Ruyuan Li *et al.* 2020. "Risk factors for developing into critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A multicenter, retrospective, cohort study". *EClinicalMedicine* 25: 100471. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100471>.
- Lu, Roujian, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang *et al.* 2020. "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding". *Lancet* 395: 565–74.
- Mao, Ren, Yun Qiu, Jin-Shen He, Jin-Yu Tan, Xue-Hua Li, Jie Liang, Jun Shen *et al.* 2020. "Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis". *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 5 (7): 667-678.
- Medzhitov, Ruslan. 2007. "Recognition of microorganisms and activation of the immune response". *Nature* 7164: 819–826.
- Mehta, Puja , Daniel F McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel Tattersall, Jessica J Manson. 2020. "COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression". *Lancet* 395: 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- Mokra, Daniela, Pavol Mikolka, Petra Kosutova, y Juraj Mokry. 2019. "Corticosteroids in Acute Lung Injury: The Dilemma Continues". *Int J Mol Sci.* 20(19): 1-24.
- Naicker, Saraladevi, Chih-Wei Yang, Shang-Jyh Hwang, Bi-Cheng Liu, Jiang-Hua Chen, Vivekanand Jha. 2020. "The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys". *Kidney International* 97: 824-828. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
- Nakazawa, Daigo, Akihiro Ishizu. 2020. "Immunothrombosis in severe COVID-19". *EBioMedicine.* 59: 102942. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102942>.

- Narayanan, Krishna, Cheng Huang, Kumari Lokugamage, Wataru Kamitani, Tetsuro Ikegami, Chien-Te K Tseng, Shinji Makino. 2008. "Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 suppresses hostgene expression, including that of type I interferon, in infected cells". *J. Virol.* 9: 4471–4479. doi: 10.1128/JVI.02472-07.
- Roschewski, Mark, Michail S. Lionakis, Jeff P. Sharman, Joseph Roswarski, Andre Goy, M. Andrew Monticelli, Michael Roshon *et al.* 2020. "Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19". *Science Immunology* 5 (48): 1-18.
- Sallard, Erwan, François-Xavier Lescure, Yazdan Yazdanpanah, y France Mentre. 2020. "Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19". *Antiviral Res.* 178: 1-4.
- Schwartz, Daniella M., Yuka Kanno, y John J. O'Shea. 2017. "JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases". *Nat Rev Drug Discov* 17 (1): 3-41.
- Siu, Kam-Leung, Chi-Ping Chan, Kin-Hang Kok, Patrick Chiu-Yat Woo, Dong-Yan Jin. 2014. "Suppression of innate antiviral response by severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein is mediated through the first transmembrane domain". *Cell. Mol. Immunol.* 2: 141–149. doi: 10.1038/cmi.2013.61.
- Song, Peipei, Wei Li, Jianqin Xie, Yanlong Hou, Chongge You. 2020. "Cytokine storm induced by SARS-CoV-2". *Clinica Chimica Acta* 509: 280–287. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.017>.
- Sultan S, Altayar O, Siddique SM, *et al.* 2020. "Revisión rápida del Instituto AGA de las manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de COVID-19, metaanálisis de datos internacionales y recomendaciones para el manejo consultivo de pacientes con COVID-19". *Gastroenterology.* 159 (1): 320-334.

- Tanaka, Toshio, Masashi Narazaki, Tadimitsu Kishimoto. 2014. "IL-6 in inflammation, immunity, and disease, Cold Spring Harbor Perspect. Biol. 10: a016295–a016295.
- The RECOVERY Collaborative Group. "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report". *N Engl J Med*, 2020: 1-11.
- Vardhana, Santosha A. 2020. "The many faces of the anti-COVID immune response". *Journal of Experimental Medicine* 217(6): 1-10.
- Walls, Alexandra C, Young-Jun Park, M. Alejandra Tortorici, Abigail Wall, Andrew T. McGuire, David Veelsler. 2020. "Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein". *Cell*. 181(2): 281-292 e6.
- Wan, Suxin Wan, Qingjie Yi, Shibing Fan, Jinglong Lv, Xianxiang Zhang, Lian Guo, Chunhui Lang *et al.* "Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP)". medRxiv 2020 (preprint published online Feb 12). doi:10.1101/2020.02.10.20021832.
- Wang, Chaofu, Jing Xie, Lei Zhao, Xiaochun Fei, Heng Zhang, Yun Tan, Xiu Nie *et al.* 2020a. "Alveolar macrophage activation and cytokine storm in the pathogenesis of severe COVID-19". *Nature Research* 57:102833 (preprint published online March 25). <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020>.
- Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang *et al.* 2020b. "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China". *JAMA* 323: 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Wen, Wen, Wenru Su, Hao Tang, Wenqing Le, Xiaopeng Zhang, Yingfeng Zheng, XiuXing Liu *et al.* 2020. "Immune Cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing". medRxiv (Preprint posted March 31, 2020). <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039362>.

- WHO. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- Xu , Zhe, Lei Shi, Yijin Wang, Jiyuan Zhang, Lei Huang, Chao Zhang, Shuhong Liu. 2020. "Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome The Lancet Respiratory Med. 8 (4): 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- Zhang, Dan, Rui Guo, Lei Lei, Hongjuan Liu, Yawen Wang, Yili Wang, Tongxin Dai, *et al.* 2020a. "COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome". medRxiv (Preprint posted March 26, 2020). <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042655>.
- Zhang, Shengyu, Lei Li, Aizong Shen, Yongwu Chen, y Zhigang Qi. 2020b. "Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus". Clinical Drug Investigation 40 (1): 1-8.
- Zhao, Hongjun, Xiaoxiao Lu, Yibin Deng, Yujin Tang, Jiachun Lu. 2020. "Asymptomatic carrier transmission is an underestimated problem". Epidemiol Infect. 148, e116: 1-3. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001235>.
- Zhou, Peng, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, Wei Zhang, Hao-Rui Si, Yan Zhu, Bei Li, Chao-Lin Huang *et al.* 2020. "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin". Nature 579: 270-73.

Investigación y Metría de la Información sobre COVID-19: diversos enfoques de la pandemia, fue editado por el Instituto de Investigaciones Bibliotecológicas y de la Información/UNAM. Coordinación editorial, Anabel Olivares Chávez; revisión especializada y revisión de pruebas, Valeria Guzmán González y LOGIEM, análisis y soluciones S. de R.L. de C.V.; formación, Mario Ocampo Chávez. Fue impreso en los talleres de Gráfica Premier S.A. de C.V. en papel cultural de 90 g. Se terminó de imprimir en septiembre de 2021.