

# ANALISIS DEL PROCESO INFLAMATORIO EN COVID -19

Trabajo presentado en la facultad de Medicina

Autor 1<sup>1</sup>

David Jair Vera Tapias

Autor 2<sup>1</sup>

Camilo Jose Lopez Molina

Autor 3<sup>1</sup>

Daniela Orozco Montaña

Universidad Simón Bolívar

## Resumen

La pandemia de COVID-19 nos ha llevado a muchos a quedarnos en casa, donde mantenemos menos interacciones sociales y hacemos menos ejercicio. Esto puede tener consecuencias negativas para la salud física y mental. A continuación ofrecemos recomendaciones para que usted y su familia se mantengan sanos en casa durante este periodo de confinamiento.

La enfermedad causada por el nuevo coronavirus (COVID-19) se caracteriza por presentar fiebre y tos, afectar el tracto respiratorio inferior y estar asociada con la edad, comorbilidades y un sistema inmune debilitado. Típicamente se ha evidenciado linfopenias en los casos graves y una desmedida producción de citocinas inflamatorias (tormenta de citocinas), lo que explicaría el rol de la respuesta hiperinflamatoria en la patogénesis de la COVID-19. Las respuestas inflamatorias secundarias por reinfecciones del virus podrían inducir el aumento o la mejora dependiente de anticuerpos (ADE, por sus siglas en inglés), un fenómeno virémico que podría ser un mecanismo alternativo de infección celular y que se deberá tener en cuenta cuando se diseñen vacunas o inmunoterapias que involucren el estímulo de anticuerpos neutralizantes o el uso de anticuerpos monoclonales. Actualmente no existen vacunas ni tratamientos que demuestren seguridad y eficacia en pacientes con COVID-19; sin embargo, se espera la conclusión de los resultados de la aplicación de una vacuna de ácidos nucleicos ARNm (mensajero del ácido ribonucleico) y de un fármaco antiviral (remdisivir) que se encuentran en ensayos clínicos fase III. Por el momento la mejor medida para evitar la propagación de la infección es el aislamiento social exhaustivo y viene siendo adoptado por varios países según recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). **Palabras clave:**

***Síndrome Respiratorio Agudo Grave; Neumonía Viral; Virosis; Infecciones por Coronavirus; Pandemias; Anticuerpos; Citocinas; Linfocitos; Vacunas; COVID-19***

## **Abstract**

The COVID-19 pandemic has led many of us to stay at home, where we have fewer social interactions and exercise less. This can have negative consequences for physical and mental health. Here are some tips to help you and your family stay healthy at home during this period of confinement.

The disease caused by the new coronavirus (COVID-19) is characterized by fever and cough, affecting the lower respiratory tract and being associated with age, comorbidities and a weakened immune system. Lymphopenias has typically been evidenced in severe cases and excessive production of inflammatory cytokines (cytokine storm), which would explain the role of the hyperinflammatory response in the pathogenesis of COVID-19. Secondary inflammatory responses due to virus reinfections could induce antibody-dependent enhancement or enhancement (ADE), a viremic phenomenon that could be an alternative mechanism of cellular infection and that should be taken into account when designing vaccines or immunotherapies that involve the stimulation of neutralizing antibodies or the use of monoclonal antibodies. Currently there are no vaccines or treatments that demonstrate safety and efficacy in patients with COVID19; however, the results of the application of an mRNA nucleic acid vaccine (ribonucleic acid messenger) and an antiviral drug (remdisivir), which are in phase III clinical trials, are awaited. At the moment, the best measure to prevent the spread of the infection is exhaustive social isolation and it has been adopted by several countries according to the recommendation of the World Health Organization (WHO).

## **Keywords:**

***Severe Acute Respiratory Syndrome; Viral Pneumonia; Virosis; Coronavirus Infections; Pandemics; Antibodies; Cytokines; Lymphocytes; Vaccines; COVID-19***

## 1.Introducción

El SARS (síndrome respiratorio agudo grave) es el estadio grave de la COVID-19 producido por un daño masivo alveolar y una falla respiratoria progresiva; ocasionado por el SARS-CoV-2 (coronavirus 2 del SARS) (Su Xhi, 2020). La COVID-19 se inició en diciembre de 2020 en Wuhan, provincia de Hubei (China). Al 17 de abril de 2020, el SARS-CoV-2 ha infectado en todo el mundo a 1 991 562 personas; han muerto 130 885; Europa es el continente con la mayor cantidad de casos (1 013 093), mientras que en el continente americano hay 707 121 casos confirmados y 30 245 muertes. El Perú ocupa el cuarto lugar, con 13 489 casos confirmados y 300 muertos, y muestra una tendencia al incremento. (WHO, 2020). En Lima se ha notificado la mayor cantidad de casos (9793 confirmados), seguida por el Callao (1080 confirmados) y Lambayeque (600 confirmados).

Los pacientes graves con infección por el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) progresan rápidamente a un diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda. Es por esto que, se debe tener claro poder seleccionar el factor pronóstico más útil para la incidencia de enfermedades graves.

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronaviridae. Es un virus ARN de hebra simple, cuyo genoma es de aproximadamente 27-32 kb, que codifica proteínas no estructurales, como proteasas, helicasas y ARN polimerasas; y proteínas estructurales: de membrana (M), de envoltura (E), nucleocápside (N) y la proteína espiga (S). El SARS-CoV-2 utiliza la proteína espiga para infectar a las células epiteliales (células alveolares tipo II, AT2) de pulmón e intestino a través de una proteína receptora de membrana, la enzima convertidora de angiotensina (WHO,2020) (ACE2, por sus siglas en inglés), de la misma forma que lo hace el virus SARS-CoV; mientras que el MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio) utiliza el receptor DDP4 (dipeptidil peptidasa-4)4-6. Por tanto, no es extraño que las proteínas no estructurales y la proteína estructural S hayan sido el blanco terapéutico del SARS-CoV y MERS-CoV 7. Además, la proteína receptora ACE2 se encuentra en células del miocardio (7,5%), en células epiteliales del íleo (30%) y del esófago (>1%), en células de los túbulos proximales del riñón (4%) y en células uroteliales de la vejiga (2,4%), y son órganos de alto riesgo de infección. ((Shanmugaraj B, Siri wattananon 2020;10-8).

Se cree que la zoonosis proviene de murciélagos, pero la fuente exacta y los reservorios animales aún son inciertos. Probablemente sean los gatos civetas o los pangolines (SARS) y los camellos o dromedarios (MERS). (Gao QY, Chen YX, 2019). Entre humanos la transmisión por contacto es

la principal y aunque solo hay un estudio caso-control de transmisión madre-hijo, se ha demostrado que cuatro recién nacidos de madres infectadas con COVID-19 fueron negativos a las pruebas moleculares.

Además del SARS-CoV-2, existen más especies de coronavirus: NL63, 229E, OC43, HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV y los más patogénicos para el ser humano son el SARS-CoV, que brotó en China (2002 y 2003), y el MERS, que brotó en Arabia Saudita (2012). Con estas especies, el SARS-CoV-2 guarda una homología de genoma del 76-79% y 50%, respectivamente. Las tres infecciones por CoV se caracterizan por presentar fiebre y tos, por comprometer el tracto respiratorio inferior y por estar asociado a la edad y comorbilidades con un sistema inmune debilitado; sin embargo, la COVID-19 está dejando mayor letalidad.

### **1.1 Respuesta inmune en la infección por sars-cov-2**

La COVID-19 se puede dividir en tres fases: asintomática con o sin virus detectable; sintomática no grave con presencia de virus y sintomática respiratoria grave con alta carga viral <sup>14</sup>. Una pregunta no resuelta es por qué algunos desarrollan enfermedad grave y otros no. Los aspectos basados en la respuesta inmune no son suficientes para explicarlo, pero ayudarán a entender el comportamiento de este nuevo patógeno.

Los linfocitos T (LT), linfocitos B (LB) y las asesinas naturales (NK) tienen un papel importante en mantener el sistema inmune. En la infección por SARS-CoV-2, los estudios demuestran que hay una marcada linfopenia (Wang F, Nie J, Wang H, Qiu Z, 2020) ; sin embargo, ambas poblaciones presentaban un estatus hiperactivado con altas proporciones de CD4+HLA-DR+ (3,5%) y CD8+CD38+ (39,4%). Además, se encontraron proporciones elevadas de LT proinflamatorios CD4+CCR6+ y LT CD8+ con altas cantidades de gránulos citotóxicos. Estas poblaciones linfocitarias podrían explicar parcialmente el grave daño al sistema inmune.

En otros pacientes con infección grave también se han observado linfopenias, mayor relación neutrófilos/linfocitos, menor cantidad de monocitos, eosinófilos y basófilos, en comparación con los pacientes sin síntomas de la enfermedad.

Dentro de los grupos celulares más afectados están los LT (CD4+ y CD8+), que estuvieron por debajo de los valores normales y fue más evidente en el caso de los LT CD4+ de pacientes graves.

Estos resultados coinciden con los de Wang et al. en cerca del 30% de pacientes con enfermedad grave<sup>15</sup>. Por otro lado, los LT CD4+CD45RA+ (vírgenes) se incrementan mientras que los LT CD4+CD45RO+ (memoria) disminuyen. El nivel de activación solo disminuye en los LT CD8+CD28+ junto con una disminución de LT CD4+ reguladores vírgenes (CD45RA+CD127Low+) e inducidos (CD45RA+CD127Low+).

Estos datos también sugieren que el sistema inmune está desregulado durante el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2 y es más crítica cuando el paciente tiene comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad obstructiva pulmonar crónica y complicaciones cardiovasculares; sin embargo, son necesarios más estudios con mayor cantidad de pacientes para evitar sesgos. Wang et al. observaron en pacientes tratados con antivirales o inmunomoduladores, que los linfocitos LT CD8+ y LB se incrementaron, probablemente por el uso de corticoides y su efecto antiinflamatorio. En este mismo estudio se observó que los LT CD8+ tienden a predecir independientemente la gravedad y la eficacia al tratamiento por COVID-19 . )Sarzi-Puttini P, 2020;38) p.337-42.

## **1.2 Tormenta de citocinas en la covid-19**

Un incremento exacerbado de citocinas ante la presencia de virus que atacan el sistema respiratorio se define como tormenta citocinas. Varios estudios han demostrado que elevadas cantidades de citocinas proinflamatorias en el suero se asocian a la inflamación y al extenso daño pulmonar provocado por el SARS-CoV, MERS-CoV y recientemente, en SARS-CoV-2 se están encontrando más evidencias.

Contrariamente, existen bajos niveles de interferones tipo I, que normalmente forman parte de la respuesta inmune innata. Esto trae como consecuencia la supresión de respuestas cooperadoras Th1, lo que favorece la tipo Th2. El incremento de citocinas inflamatorias en pacientes con COVID-19 ha sido demostrado no solo a nivel transcripcional, sino también a nivel proteico en muestras de 452 pacientes donde se encontró un incremento en suero del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , por sus siglas en inglés), interleuquinas (IL)-2R, IL-6, IL-8 y IL-10 en pacientes con enfermedad grave comparados a los de curso no grave, lo que sugiere un posible rol en el desarrollo de la respuesta hiperinflamatoria de COVID-19. (Xiong Y, Liu 2020;(1).

Un estudio con 41 pacientes con SARS-CoV-2 demostró que sus plasmas presentaban mayor cantidad de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra entre otras citocinas, lo que demostraría el posible efecto de

tormenta de citocinas 19; sin embargo, al existir también elevación de algunas citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL-10) se requiere más estudios para demostrarlo. Es conocido que IL-17 tiene efectos proinflamatorios sobre la inducción de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , quimiocinas y metaloproteinasas de la matriz.

Además, IL-17 junto con IL-22 induce péptidos antimicrobianos en mucosas con los que contribuirían a la formación de un edema potencialmente mortal enriquecido con mucinas y fibrina, visto en el SARS-CoV-2 20. El TNF- $\alpha$  y la IL-1 se producen en los pulmones de pacientes con COVID-19 y son fuertes inductores de hialurano sintetasa en células epiteliales CD31+, células epiteliales alveolares EpCAM+, y fibroblastos. La hialurano sintetasa puede reducir el hialurano, lo que minimizará la absorción de agua y la formación de una gelatina que invade el pulmón y que contribuye al estrés respiratorio.

Otro mecanismo que se activaría por la unión del ARN viral de SARS-CoV-2 al receptor tipo Toll (TLR-9) es la producción de IL-1 $\beta$  que se produce a través de la activación del inflamasoma. Esta citoquina causa no solo la inflamación pulmonar sino también la fiebre y la fibrosis. (Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (Wu D, Yang XO..2020).

### **1.3. Síndrome Respiratoria inflamatorio Agudo Severo**

El nuevo coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), ha provocado la enfermedad conocida como COVID-19, que se ha expandido mundialmente a partir de su brote inicial en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Este virus causa una neumonía atípica asociada a síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo respiratorio agudo, y otras complicaciones potencialmente letales, relacionadas probablemente con el incremento descontrolado de la liberación de citocinas al torrente sanguíneo.

La infección por SARS-CoV-2, generalmente, provoca en niños una enfermedad no grave de evolución mucho más benigna que en el adulto.<sup>3,4</sup> Sin embargo, recientemente, una serie de publicaciones provenientes de diferentes áreas geográficas que incluyen a Reino Unido, Francia, Italia, y EE. UU., comunican pacientes pediátricos con sintomatología severa en muchos aspectos. La sintomatología presentada se solapa con la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock tóxico y el síndrome de liberación de citocinas, con la peculiaridad que esta sintomatología clínica

se asocia a evidencias de laboratorio, que justifican pensar en infección presente o pasada por SARS-CoV-2.5,6,7,8) El síndrome descrito ha recibido, entre otras, la denominación de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID 19 (SIMS-C).(Holman RC, Belay ED,2010)

#### **1.4 Epidemiología**

La definición de SIMS-C aún no está muy bien precisada, y su incidencia es desconocida. La primera información acerca del síndrome data de abril de 2020 en Reino Unido y posteriormente aparecieron publicaciones en otros países europeos y EE. UU.5,6,7,8) Basado en los resultados de las investigaciones realizadas, se conoce que el SIMS-C puede ocurrir entre 3 y 5 semanas posterior a la infección por SARS-CoV-2. En los países donde se ha notificado SIMS-C, el pico de incidencia de infección aguda por SARS-CoV-2, precede a la aparición del síndrome en 3 a 4 semanas, lo que puede estar justificado por la posible naturaleza de complicación posinfecciosa por SARS-CoV-2 del SIMS-C. (Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli)

Un gran número de los pacientes descritos reúnen criterios diagnósticos para la enfermedad de Kawasaki completa o incompleta,10) pero el patrón epidemiológico del SIMS-C difiere de la clásica enfermedad de Kawasaki en varios aspectos, entre los que se incluyen una mayor incidencia en afrodescendientes, hispanos, niños mayores y adolescentes, con rango de edad de 117 años y una media de 9-11 años. (DeBiasi RL, Song,2020)

En la enfermedad de Kawasaki clásica los niños asiáticos o descendientes de asiáticos son más afectados y fundamentalmente los menores de 5 años.11) Resulta interesante que el SIMS-C no ha sido detectado en Asia, los casos de SIMS-C tienen síntomas en común con cuadros severos complicados de la enfermedad de Kawasaki, como el síndrome de activación de macrófago y el síndrome de shock en la enfermedad de Kawasaki (SSEK), y esta forma de presentación es más común en occidente que en Asia. (McCrinkle BW, Rowley, 2017).

La epidemiología del SIMS-C también difiere de la COVID-19 aguda. El primero ocurre, según las series publicadas, en niños aparentemente sanos; a diferencia de la enfermedad aguda severa por SARS-CoV-2, que ocurre fundamentalmente en niños con procesos mórbidos asociados y en menores de 1 año.

## 1.5 Diagnóstico Diferencial

Ante un escenario clínico compatible con SIMS-C se debe tener en cuenta la posibilidad de sepsis bacteriana, por lo que es importante realizar cultivos antes del inicio del tratamiento empírico con antimicrobianos de amplio espectro, hasta precisar diagnóstico.

Otro diagnóstico a valorar es la enfermedad de Kawasaki. Todo paciente que cumpla con los criterios de enfermedad de Kawasaki, debe recibir tratamiento estándar de esta enfermedad (inmunoglobulina endovenosa más aspirina).

El síndrome de shock tóxico en ocasiones presenta manifestaciones clínicas que se solapan con muchos de los hallazgos en SIMS-C, independientemente de si fuera secundario a estafilococo o estreptococo; por lo que el tratamiento empírico inicial debe incluir clindamicina o linezolid, si el cuadro clínico lo justifica, hasta excluir esta posibilidad (cultivos bacterianos y test para SARS-CoV-2).

Otro diagnóstico diferencial lo constituye la apendicitis aguda. Son imprescindibles estudios de imágenes y exámenes clínicos exhaustivos y repetidos ya que, en ocasiones, el cuadro clínico puede ser confuso.

Otras infecciones virales también pueden simular este síndrome, como las producidas por el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, los adenovirus y enterovirus. Ellos pueden causar manifestaciones multisistémicas y miocarditis, aunque raramente la severidad es marcada en pacientes inmunocompetentes.

## 2. Conclusiones

El Covid- 19. Constituye una entidad grave, al parecer posinfecciosa, asociada a infección por SARS-CoV-2, que se presenta con signos y síntomas que mimetizan un shock séptico o un síndrome de shock tóxico. El correcto abordaje de esta entidad requiere mantener un alto nivel de alerta clínica, con una definición clara de los casos sospechosos, la participación multidisciplinaria y la implementación de una estrategia terapéutica inmediata.

En cuanto a la Terapia específica inmunomoduladora, Por sus bondades inmunorreguladoras de amplio espectro, la inmunoglobulina para uso intravenoso (IGIV) (Intacglobin R, Cuba), puede constituir un pilar fundamental en el tratamiento del SIMS-C.

La pandemia por SARS-CoV-2 se diseminó a través de la transmisión humano-humano, y, aunque el virus identifica los receptores ACE2 en células epiteliales de varios órganos, es posible que existan aumentos de infecciones dependientes de anticuerpos (ADE). Este aspecto deberá ser considerado cuando se evalúen vacunas o se utilicen anticuerpos monoclonales.

La respuesta inmune es uno de los factores clave que condiciona la capacidad de respuesta de los infectados por SARS-CoV-2 y es claro que, en fases graves o con comorbilidades, esta respuesta suele disminuir, como lo evidencia la marcada linfopenia y la hiperinflamación. También ha sido evidente que la edad cumple un rol importante relacionado a la inmunosenescencia; sin embargo, entre los jóvenes las reinfecciones podrían agravar su enfermedad.

Actualmente no existen antivirales ni vacunas contra la COVID-19; sin embargo, existen ensayos clínicos de seguridad y eficacia para fármacos y vacunas que son promisorios para tratar la COVID-19. La medida más efectiva para evitar la transmisión del SARS-CoV-2 ha sido el aislamiento social exhaustivo. En el Perú, el Gobierno ha hecho cumplir la medida priorizando la vida del ciudadano, limitando el crecimiento exponencial del número de infectados, en el afán de reducir significativamente la pérdida de vidas. Los tratamientos antivirales y las medidas preventivas serán determinantes para retornar a la vida normal, aunque manteniendo las medidas de bioseguridad requeridas.

El mecanismo de acción que justifica su probable utilidad viene dado porque este medicamento ejerce una acción antiinflamatoria e inmunomoduladora a través de mecanismos variados y sinérgicos. Entre otros, modula la síntesis y liberación de citocinas, modula la proliferación y maduración de linfocitos TH17, regula la activación de macrófagos a través de Fc-gammaRIIb, reduce la subpoblación de monocitos proinflamatorios (CD14+, CD16+) y suprime la producción

de citocinas por estas células, inhibe la producción de IL-1, TNF-alfa e INF-gamma, incrementa la síntesis de receptor soluble de IL-1, bloquea o neutraliza citocinas proinflamatorias a través de anticuerpos anticitocinas presente en los preparados farmacéuticos, modula la expresión de moléculas de adhesión (incluidas las expresadas en endotelio vascular), estimula la maduración y proliferación de linfocitos T-reg (células T CD4+ CD25+ FoxP3+), solubiliza inmunocomplejos circulantes, inhibe la activación del complemento y modula por múltiples vías la respuesta inmune innata.

La velocidad de infusión puede ser duplicada cada 20-30 minutos, mientras se monitorizan estrechamente los signos vitales del paciente, o la aparición de síntomas subjetivos. Si no existe efecto indeseable, la velocidad de infusión puede llegar a un máximo de 0,08 ml/min (4 mg/kg/min de IgG). Para reducir la posibilidad de reacciones indeseables, está justificado el uso previo de antihistamínicos, hidrocortisona o antipiréticos. Si se presentan manifestaciones adversas se debe enlentecer la velocidad de infusión o detenerla para continuar un rato después. En la práctica, las manifestaciones adversas muchas veces se relacionan con la velocidad de infusión.

Los esteroides son el segundo fármaco inmunomodulador propuesto, ya que constituyen fármacos con un amplio rango de actividad inhibitoria de la respuesta inmune, que inhiben la función de múltiples estirpes celulares implicadas en la respuesta inmune e inflamatoria. Ellos bloquean encrucijadas vitales de la activación celular y con ello, la producción de mediadores y moléculas implicadas en la respuesta inmune innata y adaptativa, además de bloquear la síntesis de casi todas la citocinas pro-inflamatorias conocidas. La repercusión en la respuesta inmune es dosis dependiente.

Además, es necesario comprender que los medicamentos para tratar la inflamación y líquidos pueden ayudar a los niños a sentirse mejor. La mayoría de los niños que se enferman con MIS-C necesitarán ser atendidos en el hospital, de acuerdo con los CDC. Algunos necesitarán recibir atención médica en la unidad de cuidados intensivos.

Los niños con MIS-C necesitarán ver a un cardiólogo pediátrico de dos a tres veces por semana después de ser dados de alta del hospital. Este síndrome puede causar inflamación en la pared muscular del corazón (miocarditis) Los pacientes con miocarditis se les limita la actividad física como el ejercicio o los deportes por una temporada.

### 3.Referencias

- Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades - MINSA. Sala situacional COVID-19 Perú [Internet]. 2020 [citado el 17 de abril de 2020]. p. 1. Disponible en: [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp) »  
[https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)
- Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2020;21:125-6.
- DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, et al. Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, D. C.: Metropolitan Region. *J Pediatr.* 2020;(20):30581-3.
- Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:483
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. » [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Jones VG, Mills M, Suárez D, Hogan CA, Yeh D, Segal B, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):537-40.
- Mahase E. Covid-19: Cases of inflammatory syndrome in children surge after urgent alert. *BMJ.* 2020;369:1990.
- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e92799.
- Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):337-42.
- Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):345-52
- Shanmugaraj B, Siriwananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;10-8. doi: 10.12932/AP200220-0773. » <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Chem Inf Model.* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa248. [Epub ahead of print]. » <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771.

WHO. World Health Organization [Internet]. Situation reports 87. 2020 [citado el 16 de abril de 2020]. p. 1. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/situation-reports>

Wang F, Nie J, Wang H, Qiu Z, Yong X, Liping D, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020; doi: 10.1093/infdis/jiaa150. [Epub ahead of print]. » <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>

Wu D, Yang XO. TH17 Responses in Cytokine Storm of COVID-19: An Emerging Target of JAK2 Inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.

» <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>

Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet*. 2020;395(10228):949-50.

Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2.

Riphagen S, Gomez X, González-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395:1607.

Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Guo D, et al. Transcriptomic Characteristics of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Peripheral Blood Mononuclear Cells in COVID-19 Patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):761-70. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363. » <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1747363>.

Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Guo D, et al. Transcriptomic Characteristics of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Peripheral Blood Mononuclear Cells in COVID-19 Patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):761-70. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363. » <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1747363>

Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;2600(20):19-21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. » [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).

Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019nCoV infection. *Front Med* [Internet]. 2020;1-8. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0. » <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.