

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Respuesta inmunológica en Covid 19 y su relación con la severidad de la enfermedad, desenlace e inmunoterapia”

Trabajo final de graduación sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Crítica y Terapia Intensiva para optar por al grado y título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

SUSTENTANTE

DRA. MIRIAM MARIA GARCIA FALLAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica 2023

DEDICACION Y AGRADECIMIENTOS

A mis hermanos Francisco y Bruno, que se han sido siempre mi refugio y motivo para seguir adelante.

A mi hermana Jacqueline, a mi madre Miriam y a la Dra. Linette Piedra las cuales han sido las mujeres que han marcado mi vida, me han inspirado y me han hecho alcanzar mis sueños.

A Ingrid, Rebeca, Marcela, Feli y Dayana mis mejores amigas, cómplices y sostén en los tiempos más difíciles de mi vida.

A todo el personal de enfermería y médico de las Unidades de Cuidado Crítico de los Hospitales México y San Juan de Dios.

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión de Programa de Estudios de Posgrado en Especialidad de Terapia Intensiva y Medicina Crítica de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Terapia Intensiva y Medicina Crítica”

Dr. Juan Ignacio Silesky Jiménez

Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Profesor Guía

Dr. Pablo Álvarez Aguilar

Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Lector

Dr. Juan Ignacio Silesky Jiménez

Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Director del Programa de Posgrado en Medicina Intensiva y Cuidado Crítico

Dra. Miriam María García Fallas

Sustentante

Tabla de contenido

Introducción	1
Objetivo.....	2
Método de selección de estudios.....	3
Marco teórico	4
Enfermedad y desregulación inmune	7
Sistema inmune innato	7
Inmunidad adaptativa	10
Disfunción endotelial y respuesta inmune.....	11
Función y disfunción endoteliales	11
Disfunción endotelial por Covid 19 y su relación con falla orgánica múltiple	12
Inmunoterapia y Covid 19	15
Inmunoterapia antiviral	16
Inmunoterapia dirigida a mediadores inmunes del hospedero.....	17
Corticoesteroides.....	17
Inhibidores de kinasa.....	18
Estrategias dirigidas con efecto anticitoquinas	18
Conclusiones	21
Bibliografía.....	22

Resumen

La enfermedad por Covid 19 presenta una desregulación tanto de la respuesta inmune innata como adquirida cuyos avances en la investigación científica se ha demostrado la presencia de factores inflamatorios y anti inflamatorios que han perdido la capacidad de conservar la homeostasis y correcto control de la infección viral, desarrollando el despliegue de múltiples vías que conllevan a un proceso de disfunción inmuno endotelial dependiente de las características intrínsecas de los pacientes y la heterogeneidad de mecanismos que llevan a la disfunción orgánica múltiple. La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo describir la respuesta inmunológica en Covid 19 y su relación con la severidad de la enfermedad, su desenlace y la inmunoterapia.

Abstrac

Covid 19 disease presents a deregulation of both the innate and acquired immune responses whose advances in scientific research have shown the presence of inflammatory and anti-inflammatory factors that have lost the ability to preserve homeostasis and correct control of the viral infection, causing the deployment of multiple pathways that lead to a process of endothelial dysfunction dependent on the intrinsic characteristics of the patients and the heterogeneity of mechanisms that lead to multiple organ dysfunction. The objective of this bibliographic review is to describe the immunological response in Covid 19 and its relationship with the severity of the disease, its outcome and immunotherapy.

Introducción

La pandemia por COVID 19 no solamente ha costado millones de muertes, sino que ha tenido un enorme costo económico a nivel mundial.

En cuanto al impacto económico a los servicios de salud ha llevado al colapso de su capacidad de atención, además que sin precedente en la historia, en el campo de la medicina crítica se ha tenido que enfrentar a gran cantidad de pacientes con infección severa que se caracteriza por presencia de falla orgánica y la necesidad de brindar soporte a estos pacientes que durante su evolución además desarrollan episodios de sobreinfección bacteriana, por lo tanto, la mortalidad en estas condiciones es elevada. (1,2)

Desde el inicio de la pandemia se desarrollaron estudios dirigidos a conocer los pilares terapéuticos y su impacto en cuanto disminución de la morbimortalidad. Sin embargo, en este momento, se ha avanzado en el estudio de su biología molecular. Específicamente cómo la infección produce un trastorno en la respuesta inmune del enfermo y esto finalmente conduce a la insuficiencia orgánica múltiple, sobreinfecciones bacterianas y virales con aumento en la mortalidad en estos pacientes. (3–7)

Por lo tanto, el estado actual del conocimiento, hasta el momento de la realización de esta revisión, expone los avances en cómo es la respuesta inmunológica ante la infección y como se asocia a un fenómeno complejo que se describe como inmuno endotelial y esto ha permitido el uso de inmunoterapia para el manejo actual de la enfermedad.

Objetivo

- La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo describir la respuesta inmunológica en Covid 19 y su relación con la severidad de la enfermedad, su desenlace y la inmunoterapia como estrategia de manejo actual.

Método de selección de estudios

La búsqueda se realizó en el tesoro de encabezados de temas médicos: MeSH por sus siglas en inglés. Lo que permite es realizar búsquedas con un vocabulario controlado y organizado jerárquicamente producido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América (NLM).

Se utiliza para indexar, catalogar y buscar información biomédica y relacionada con la salud. MeSH incluye los encabezamientos de materias que aparecen en MEDLINE/PubMed, y el catálogo que ofrece la Biblioteca Nacional de Medicina.

Se utilizaron los siguientes términos para la búsqueda: covid 19, multiple organ failure, T cell, critical illness, inmunidad AND covid, inmunological AND covid, linfocitos AND covid.

Como resultado se obtuvieron 76 documentos. Se tomaron en cuenta los estudios clínicos más actuales, revisiones sistemáticas, estudios investigación biomédica, se excluyeron los reportes de casos para un total de 67 artículos.

Marco teórico

El coronavirus Sars- Cov-2 agente etiológico que ocasiona el COVID-19 el cual ha ocasionado millones de muertes alrededor del mundo. Puede presentarse en los individuos infectados de forma pauci- o asintomático, mientras que en otros pacientes ocasiona una disrupción en la respuesta inmunológica en donde se han podido tipificar dos fases potenciales (8,9):

- A. Fase inicial que se caracteriza por un síndrome febril y síntomas respiratorios.
- B. Fase tardía donde se asocian una o más de las siguientes complicaciones: síndrome de distrés respiratorio severo, coagulopatía, respuesta inmune desregulada y falla orgánica múltiple.

La aparición de la fase tardía condiciona la alta morbimortalidad en estos pacientes requiriendo la hospitalización en una unidad de terapia intensiva para recibir soporte orgánico.

Si se lograra caracterizar la respuesta inmunológica se podrían realizar intervenciones diagnósticas y terapéuticas dirigidas, logrando disminuir la aparición y severidad de las complicaciones presentes en la fase tardía. (1–43)

Por lo tanto, se han realizado diferentes investigaciones y ensayos clínicos con el objetivo de realizar un inmunofenotipo en los pacientes infectados que han permitido conocer la fisiopatología del proceso inflamatorio y su regulación asociando diferentes citoquinas, interleucinas, factores de transcripción y componentes celulares y enzimáticos que en definitiva inhiben o estimulan las respuestas inmunes innata y adaptativa. (39)

Estas respuestas pueden ser de inmunoprotección como la producción de anticuerpos antivirales específicos que van a limitar la enfermedad o

correlacionarse con una desregulación inmune como la sobreproducción de citoquinas.

Es así como se ha llegado a un consenso en que esta infección se asocia a un patrón inmune el cual es un desafío para el clínico por qué depende de la heterogeneidad de cada paciente, en donde se debe contemplar: edad, sexo, presentación clínica, etnia y enfermedades subyacentes. Por lo tanto, en este contexto se han descrito linfopenia e inmunodeficiencia y neutrofilia con tormenta citoquínica; siendo la terapéutica completamente distinta (16,18,24)

Además de forma interesante, y como se ha anotado previamente, en ausencia de tormenta citoquínica, en algunos estudios se ha documentado hasta un 25% de pacientes con COVID presentan inmunosupresión. En este sentido, el estudio de Remy et al, realizó la evaluación del estatus de la inmunidad innata y adaptativa, a través de la cuantificación de los subtipos de células T circulantes, y la producción de interferón, así como de factor de necrosis tisular evidenciándose una disminución en los pacientes con Covid 19. Adicionalmente, los monocitos producían entre un 40 a 50% menos de estos mediadores comparados con pacientes sanos y aquellos pacientes críticos no sépticos. (15)

Por otra parte, la microtrombosis juega un rol intrínseco en la progresión de la falla orgánica, se han estudiado distintos marcadores de daño endotelial, así como interleucinas, citoquinas, factor de necrosis tumoral entre otras sustancias relacionadas con la inmunidad innata, en 82 pacientes críticos, que tuvieron soporte con membrana de oxigenación extracorpórea. Su concentración estuvo asociada a la aparición de falla respiratoria, injuria hepática y mayor mortalidad. Como conclusión una respuesta inmune desregulada y un aumento en la endotelopatía caracterizaron a los pacientes con Covid 19 severo. (17,22,24)

Sin embargo, la desregulación del sistema inmune en esta enfermedad y el análisis de estudios del comportamiento de los diferentes efectores han

descrito que estos dos inmunofenotipos no son excluyentes entre sí, sino que podrían ser incluso simultáneos. (44)

Enfermedad y desregulación inmune

Sistema inmune innato

El responsable de la respuesta inicial ante una infección viral es el sistema innato cuya integridad es crucial para la protección del huésped y el desarrollo ulterior de los mecanismos derivados de la respuesta inmune adquirida.

Se inicia a través de la activación de los receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos y de los receptores de patrones moleculares asociados al daño siendo estos derivados de las células del hospedero muertas.

Esta activación permite la liberación de factores de transcripción específicamente: factor nuclear kappa beta y la proteína AP-1. El primero se encuentra relacionado con las citoquinas antivirales y el segundo induciendo apoptosis, todo esto con el objetivo de inhibir la replicación viral.

Específicamente, en la neumonía por Covid este sistema falla en eliminar las células infectadas por el virus y así mismo se desencadena una respuesta inflamatoria que ocasiona daño tisular.

En los casos severos en donde se ha logrado marcar la disminución temprana en la producción de interferón tipo I y II se aumenta la replicación viral causando daño celular severo a nivel pulmonar. Al mismo tiempo, se acompaña de una respuesta inusualmente temprana y exacerbada de producción de citoquinas: interleucinas 6, 8 y 10, y el factor de necrosis tumoral alfa. Este comportamiento predice aumento en la severidad de la enfermedad y en la mortalidad. (44–46)

El proceso hiperinflamatorio evidentemente conduce a edema, con fuga capilar y fenómenos trombóticos a nivel pulmonar permitiendo hipoxia y datos de distrés respiratorio. (44,47,48).

Otros de los fenómenos están relacionados con los factores de transcripción nuclear, Nfr2 (erythroid 2-related factor) y el factor inducible por hipoxia 1 alfa.

La activación del factor Nfr2 inhibe la replicación viral por medio de el interferón tipo 1 así como la inhibición de la liberación de citoquinas. Los pacientes exhiben una supresión en la actividad de este factor posiblemente contribuyendo a la pérdida de la acción antiviral y propiciando el proceso inflamatorio. (44)

En cuanto a los monocitos y los macrófagos su comportamiento presenta varias facetas.

Algunos estudios de muestras de lavado broncoalveolar han identificado el incremento de los monocitos con una disminución de los macrófagos alveolares, permitiendo una respuesta inflamatoria con la consecuente muerte celular y posteriormente la formación de fibrosis. (44,49,50)

No obstante, en dos estudios que compararon ex vivo la producción de interferón en los monocitos periféricos de los pacientes con covid estos producían tres veces menos el valor de interferón comparado con otros pacientes no críticos. (51)

El segundo estudio demostró que estos dos fenotipos podrían ser pacientes dependientes y no mutuamente exclusivos, es decir una parte presentó síndrome de activación macrofágica. Pero la mayoría tenía características de inmunoparálisis con una disminución significativa de la expresión de HLD-DR de los monocitos. (51)

Los neutrófilos exhiben una actividad hiperinflamatoria en Covid 19 mediando el daño celular asociado. Ante el incremento de la interleucina 8 los neutrófilos son reclutados al tejido pulmonar induciendo inflamación por medio de la formación de Nets, provocando aumento en la liberación de moléculas de patrón de daño celular por inducción de apoptosis epitelial. (44,52–54).

Las trampas extracelulares de neutrófilos contienen histonas, ADN, y múltiples proteínas antimicrobianas. Su producción puede ser activadas por plaquetas y por la activación de la transcripción de genes relacionados con el receptor tipo Toll 4, iniciando la producción de especies reactivas de oxígeno con la destrucción celular subsecuente. (55)

De forma más tardía pueden aparecer en la vasculatura tisular y los capilares en un proceso denominado Netosis aumentando la aparición de fenómenos trombóticos en estos pacientes. (55)

El aumento en las concentraciones de la interleucina 6 induce la respuesta inflamatoria a través de la activación de las vías de señalización STAT 3. Suprimiendo además la actividad de los linfocitos T por la activación de las vías apoptóticas mediadas por programas de muerte celular mediadas por el ligando 1. (44)

Otro de los efectos de la activación de STAT 3, es que disminuye su función como célula presentadora de antígeno. Por otra parte, hay disminución de producción de interferón mediado por la activación de los receptores tipo Toll. Y un aumento en la apoptosis. (44)

Múltiples estudios han demostrado que la citotoxicidad de las natural killer tiene una relación inversa con la carga viral, las infecciones severas están asociadas con una marcada disminución de estas células. Las cuales además presentan menos producción de interferones gamma y alfa, esto a partir de un incremento en la expresión de NKG2A, receptor molecular inhibitorio que lleva a un proceso de desgaste celular. Existe inhibición funcional mediada por las interleucinas 6 y 8 por la activación de las vías de STAT 3. (44,50)

Inmunidad adaptativa

El estudio de los linfocitos T CD4 y T CD8 han sido cruciales para el entendimiento de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2.

Una de las características más importantes de la desregulación inmune es la depleción de las células T CD4 y T CD8, éstas últimas cruciales para la respuesta citotóxica contra las células infectadas por el virus. La linfopenia es un factor de riesgo asociado a la aparición de coinfecciones en los pacientes hospitalizados con covid 19. (44)

Los mecanismos asociados a la linfopenia podrían estar relacionados a los altos niveles de factores pro apoptóticos incluidos los ligandos fas plasmáticos y la activación de las caspasas. (55)

Otra propuesta es la piroptosis: mecanismo de muerte celular programada de tipo inflamatorio mediada por el inflamosoma y la producción de la interleucina 1beta, relacionado con el aumento de los niveles de deshidrogenasa láctica como marcador de daño celular. Además, el agotamiento celular de los linfocitos por su activación persistente lleva a un estado de imposibilidad de respuesta. (55)

Disfunción endotelial y respuesta inmune

El endotelio vascular provee una interfase dinámica entre la sangre circulante y los tejidos con el objetivo de mantener la homeostasis. Las funciones fisiológicas del endotelio incluyen el control del tono vascular, la hemostasia, inflamación, estrés oxidativo y la permeabilidad vascular. Es bien conocido que las infecciones virales (dengue, ébola, citomegalovirus entre otras), causan disfunción endotelial y existe gran cantidad de estudios que han aportado evidencia que dicha disfunción se encuentra presente en la infección por Sars cov 2.

Provocando alteración del tono vascular, estrés oxidativo, alteración en la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, presencia de cambios de transición endotelio-mesénquima. Inducción de senescencia, tormenta citoquinica y disfunción mitocondrial.

Función y disfunción endoteliales

Las moléculas vasoactivas que se producen en el endotelio permiten un balance entre la vasodilatación y vasoconstricción, proliferación y anti-proliferación, protrombótico y antitrombótico, así como el control del estado inflamatorio. Control metabólico tisular y síntesis de óxido nítrico.

El óxido nítrico es la molécula más importante que regula la vasodilatación por medio de la sintetasa endotelial y varios cofactores. Además, posee un efecto antitrombótico previniendo la adhesión plaquetaria y leucocitaria, desarrollo de placas de ateromas y la inmuno trombosis. (46,55,56)

Por lo tanto, la disfunción endotelial generalmente es definida como un decremento del óxido nítrico y un incremento de las sustancias vasoconstrictoras. Esto ocurre parcialmente por la disminución de su síntesis por el óxido nítrico sintetasa y una enorme producción de especies reactivas de oxígeno. Por supuesto, existiendo sistemas enzimáticos (dismutasa de

superóxido, catalasas, glutatión peroxidasa y la expresión de factores de transcripción) que tratan de controlar este desbalance por lo tanto la definición de disfunción endotelial se extiende a una gran cantidad de eventos celulares que incluyen los procesos de estrés oxidativo, adhesión leucocitaria, disfunción mitocondrial y senescencia. (56)

Disfunción endotelial por Covid 19 y su relación con falla orgánica múltiple

El síndrome de distrés respiratorio asociado a Covid 19 tiene alta mortalidad.

El endotelio capilar pulmonar provee características ideales para su entrada, replicación y posterior diseminación. Es ya conocido ampliamente que la entrada se produce por la unión de la proteína S en la convertasa de angiotensina 2 y receptores alternativos presentes en las células del infectado. (56)

Las tres características fundamentales en la neumonía por Covid 19 están relacionadas con el deterioro de la hemostasia resultando en un fenotipo procoagulante, inflamación y daño en las células endoteliales contribuyendo la insuficiencia respiratoria. (50)

Las biopsias pulmonares en estadios tempranos afectan la periferia pulmonar, inicialmente con infiltración linfocitaria a nivel alveolar indicando progresión con depósito de fibrina y daño en la microvasculatura. Además, la presencia de coagulopatía y anormalidades a nivel microcirculatorio pulmonar, hiperplasia de los neumocitos tipo II y una densa red de capilares intersticiales aumentados de tamaño, vénulas pulmonares con engrosamiento de las paredes y sin evidencia de membranas hialinas. (50)

Además de la presencia de micro trombosis en los capilares alveolares, había vasos de neoformación en los pacientes que fallecían de forma más tardía. Estos cambios en la microcirculación pulmonar o microangiopatía se asociaron a daño endotelial más severo y en estos si existía presencia de

membranas hialinas, inclusive en pacientes que no fueron ventilados y en contraste con aquellas biopsias tomadas en la fase temprana como anteriormente se explicó. (50,56)

Es plausible que los niveles reducidos de la convertasa de angiotensina 2 permitieron la acumulación de angiotensina II con mayor inflamación, causando vasoconstricción en zonas pulmonares bien ventiladas y con pérdida del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica provocando un estado relativo de hiperperusión en áreas no aireadas. (50)

Y es así y ante la aparición de manifestaciones de disfunción orgánica en hígado, riñón, sistema digestivo intestinal y sistema nervioso central con características histológicas se planteó como puerta la presencia de la enzima convertasa de angiotensina 2 explicando el compromiso endotelial sistémico. (56–60)

Dupont et al, realizaron un estudio con el objetivo de describir cómo la presencia de la endotelopatía en la severidad del Covid 19 jugaba un rol intrínseco en la trombosis microvascular y falla orgánica midiendo marcadores de daño endotelial y desregulación inmune asociando estos con falla orgánica múltiple, formación de trombos y muerte. (59)

Los marcadores medidos fueron los siguientes: antígeno de factor de von Willebrand, inhibidor del activador del plasminógeno 1, syndecadenina 1, inhibidor del factor tisular, trombomodulina soluble, activación del complemento, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, receptor de interleucina 2, y marcadores de Nets (ADN libre, nucleosomas y mieloperoxidasa de ADN) en 82 pacientes críticamente enfermos que sobrevivieron a la infección y además que lograron una deshabitación exitosa de terapia con membrana de oxigenación extracorpórea utilizando el análisis de los trombos. (59)

En los resultados, además de la falla respiratoria, el antígeno del factor de von Willebrand, el inhibidor del activador del plasminógeno 1, inhibidor del factor tisular, y la syndecadenina-1 fueron factores independientes asociados

a daño hepático y desarrollo posterior de falla orgánica múltiple, recalcando el rol directo de la endotelopatía en su génesis.(59)

Se observó que el daño endotelial y la respuesta inflamatoria desregulada están estrechamente relacionadas en la falla orgánica en estos pacientes. Aunado a la aparición de los cambios a nivel pulmonar previamente descritos, el daño al glucocálix fue evidenciado por el aumento en la syndecanina 1 y del factor inhibidor del factor tisular. Este último, está principalmente asociado con las células endoteliales uniéndose a los proteoglicanos heparan sulfato, el cual es un componente principal del glucocálix, por lo tanto existe evidencia de una disrupción endotelial. (59)

Por otra parte, existían concentraciones inusualmente elevadas del factor de von Willebrand, así como los marcadores de Netosis.

En cuanto al tropismo renal del virus, con un efecto citopático directo en los podocitos y en las células tubulares renales, con un aumento indirecto de la trombomodulina. (59)

La injuria hepática representada por el aumento de las enzimas hepáticas se relaciona a la presencia de la enzima convertasa de angiotensina 2 en la capa endotelial de los pequeños vasos sanguíneos hepáticos lo cual podría explicar la injuria mediada por endotelopatía que por efecto citopático del virus. (59)

Inmunoterapia y Covid 19

La propuesta en cuanto al manejo de la inmunoterapia en estos pacientes parte del conocimiento construido por la investigación de la respuesta inmunológica desregulada, de la variedad de inmunofenotipos y de la heterogeneidad de los pacientes.

Dicho sea de paso, la propuesta del manejo de la inmunoterapia está basado en el estadio de la enfermedad según la propuesta de la organización mundial de la salud. (61)

En el caso de los pacientes hospitalizados ocupan los estadios del 4 al 8. Los pacientes en estadios del 5 al 8 van a requerir terapias de soporte respiratorio que va desde el uso de oxígeno suplementario por medio de nasocánula, ventilación no invasiva o alto flujo, avanzando luego a la intubación orotraqueal y necesidad de ventilación mecánica invasiva en donde los pacientes con índices respiratorios por de bajo de 150 a 200 o uso de vasopresores ocupan el nivel más severo. (61)

Inmunoterapia antiviral

La eliminación del virus de forma temprana podría limitar la severidad de la enfermedad y el inicio de una respuesta inmune desregulada. (61,62)

En este sentido el uso de plasma convaleciente o anticuerpos monoclonales contra la proteína S podría mejorar el desenlace en los pacientes.

En cuanto al uso del plasma convaleciente se realizaron estudios al inicio de la pandemia sin embargo no se encontraron diferencias en la mortalidad global a los 28 días. De forma similar los ensayos clínicos RECOVERY ni REMAP-CAP, en donde el primero la mayoría de los pacientes incluidos estaban en unidades de menor complejidad y en el segundo con necesidad de ventilación mecánica, demostraron algún beneficio. Existieron otros estudios desarrollados con un número limitado de pacientes los cuales demostraron algún potencial beneficio específicamente en pacientes inmunocomprometidos y adultos mayores por la inmuno senescencia. (61–63)

Otra estrategia es el uso de los anticuerpos monoclonales, los cuales difieren del plasma convaleciente porque son activos contra una diana específica la proteína S, con actividad neutralizante. En pacientes ambulatorios de alto riesgo en combinación con bamlanivamab y etesevimab reducen las hospitalizaciones, la carga viral, duración de la enfermedad y hospitalizaciones. (62)

En el estudio REGEN-Cov en el cual se utilizó la combinación de anticuerpos monoclonales (casivirimab e imvidevimab) se demostró que reducía la mortalidad a los 28 días en pacientes hospitalizados que resultaron ser seronegativos en su basal.

Teóricamente su beneficio en los pacientes inmunocomprometidos que persistían seronegativos y con cargas virales persistentemente detectables.(61)

Inmunoterapia dirigida a mediadores inmunes del hospedero

La respuesta inmune también puede ser modulada utilizando dianas dirigidas a los mediadores que son dirigidos hacia los virus y los cuales orquestan distintos mecanismos efectores.

Corticoesteroides

Para comprobar la efectividad del uso de corticoesteroides, después de evidencia temprana con el uso de metilprednisolona al inicio de la pandemia en donde se había observado disminución del riesgo de muerte, el estudio RECOVERY RCT fue el primero en reportar que el uso de la dexametasona (6mg cada día por 10 días) reducía la mortalidad a los 28 días en los pacientes hospitalizados (61)

En este estudio 2104 pacientes fueron asignados a recibir dexametasona, mientras que 4321 recibieron el tratamiento usual. La mortalidad global a los 28 días en el grupo que recibió dexametasona fue de un 22.9% vs 25.7%; en pacientes que recibieron ventilación mecánica.

En el estudio REMAP CAP 403 pacientes fueron incluidos para la evaluación del uso de corticoesteroides cuyo objetivo era combinar los días libres de soporte orgánico a los 21 días y mortalidad global, a través de un análisis de riesgo y análisis bayesiano de probabilidad: 1.43 y 93% para dosis fijas de hidrocortisona y de 1.22 y 80% para dosis de shock de hidrocortisona comparado con los controles. (61,64)

Las observaciones de los efectos beneficiosos de los esteroides son significativas en los pacientes severamente enfermos esto podría ser explicado por los efectos pleiotrópicos en las diferentes vías discutidas anteriormente que provocan desregulación inmune, endotelopatía y falla orgánica. (65)

Ahora bien, el reto consiste en determinar la necesidad del tratamiento cuando la enfermedad progresa hacia mayor severidad, y evitar el uso en fases tempranas en donde podría tener efectos deletéreos.

Inhibidores de quinasa

Las tirosin quinasa también tienen efectos pleiotrópicos y son una diana en el tratamiento del Covid 19, es así como los inhibidores de la tirosina quinasa son capaces de bloquear vías de señalización de las citoquinas, así como en las vías inmunoefectoras, con la seguridad de su uso ya documentada en diferentes patologías. (65)

Se realiza un estudio doble ciego aleatorizado en donde se asignó el uso de baricitinib oral, el cual es un inhibidor de tirosina quinasa por 14 días versus placebo, demostrándose un menor tiempo de recuperación. El efecto más pronunciado se observó en el subgrupo que requirió oxígeno por alto flujo o ventilación no invasiva cuando se comparó con los que recibieron placebo con una diferencia de 10 a 18 días respectivamente. (64–66)

En el estudio fase 3, doble ciego, aleatorizado, placebo controlado con 1525 participantes, 764 recibieron baricitinib versus placebo, con una reducción en la relativa en la mortalidad de 38,2%. Con una mortalidad global a los 28 días de un 8% en el grupo que recibió baricitinib versus 13% de los que recibieron placebo con índice de riesgo 0,75. (61,62,66,67)

Importante: estos resultados fueron como uso adicional de la terapia estándar incluyendo el uso de esteroides en un 79% de los participantes.

Estrategias dirigidas con efecto anticitoquinas

Las interleucinas 1 y 6 inducen efectos locales como la activación de macrófagos, fuga endotelial y extravasación de líquidos, así como efectos sistémicos del proceso inflamatorio ampliamente conocidos.

Un grado moderado de inflamación es deseable para la adecuada respuesta inflamatoria o de defensa necesaria y que su desregulación no sea deletérea, como por ejemplo en el desarrollo de tormenta citoquímica.

En el estudio CORIMUNO- ANA, aleatorizado con la participación de 116 pacientes con neumonía por Covid 19 de leve a moderada según la clasificación de progresión de la Organización Mundial de la Salud. Se utilizó placebo comparado con anakinra (inhibidor de la interleucina 1), como criterio único de su uso la concentración de proteína C reactiva por encima de 25 mg/l^{-1} . En los resultados se observó que no tuvo efectos favorables en cuanto a la proporción de pacientes que murieron o que requirieron el uso de ventilación no invasiva o ventilación mecánica en el día 4 posterior al tratamiento, o a supervivencia sin necesidad de estos soportes al día 14. (61)

En esta misma línea el estudio REMAP-CAP, 378 pacientes con covid 19 que necesitaron soporte ventilatorio, sin estratificación inmunológica previa en la unidad de cuidado intensivo fueron tratados con anakinra comparados con 418 controles.

En contraste, en los pacientes que fueron estratificados por medio de identificar las concentraciones del receptor soluble uroquinasa plasminógeno se encontró asociación con el riesgo de progresión a falla respiratoria severa. En el estudio SAVE, de un solo brazo en fase dos, en 130 pacientes con neumonía por covid 19 se midieron concentraciones por encima de 6 ng/ml^{-1} los cuales recibieron anakinra (100 mg subcutáneo) diariamente por 10 días, la incidencia de falla respiratoria severa o muerte a los 14 días fue de un 22.3% versus un 59.2% que recibieron el tratamiento convencional. (61)

Estos resultados fundamentaron el avance del estudio a fase 3, SAVE MORE, aleatorizado doble ciego. En el cual 594 pacientes con neumonía moderada a severa y niveles de receptor soluble uroquinasa plasminógeno como previamente descrito, fueron divididos en dos grupos: placebo y tratamiento estándar (189) comparado con el uso de anakinra y tratamiento convencional (405).

Este grupo tuvo 2,78 veces mayor probabilidad de mejoría clínica en la escala de progresión clínica hacia la resolución y menor mortalidad. Un 85,9% de los pacientes en general se administró conjuntamente dexametasona sin que esto opacara el uso de anakinra como terapia guiada para evitar la evolución a enfermedad crítica. (54,61)

Para pacientes con hipoxemia ambos estudios RECOVERY y REMAP CAP han demostrado que las estrategias anti-interleucina 6 son beneficiosas.

En RECOVERY 2094 pacientes no críticos recibieron estándar de tratamiento y 2022 se añadió tocilizumab. La mortalidad disminuyó en un 35% versus 31% con un valor de p significativamente menor a 1. Así mismo, REMAP CAP incluyó 2274 pacientes críticos, de los cuales 972 recibieron tocilizumab, 485 se randomizaron a sarilumab, 378 a anakinra y 418 al grupo de control. Tocilizumab y sarilumab fueron efectivos cuando se comparó con el grupo control, ambos fueron efectivos en mejorar la supervivencia y los días libres de soporte orgánico. Contrariamente anakinra no fue efectiva en esta población. (61)

Conclusiones

1. Las alteraciones en la respuesta inmune ante la infección por SARS-coV-2 son muy complejas y divergentes en los diferentes huéspedes y sobre la evolución de la enfermedad.
2. La desregulación de la respuesta inmune tanto innata como adquirida fue al inicio de la pandemia caracterizada como hiperinflamatoria, sin embargo, ha sido reemplazada por cambios más complejos que hacen que tanto los fenómenos hiperinflamatorios como de inmunosupresión ocurran en las células efectoras.
3. Existe evidencia de que se desarrolla un proceso de desregulación inmune y disfunción endotelial que ha sido posible describir a partir de la medición de marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial y esto ha permitido dilucidar las manifestaciones pulmonares y extrapulmonares presentes en la enfermedad.
4. A partir de los resultados de distintas investigaciones desde el inicio de la pandemia, sin precedentes y que cada día aportan nuevos datos. Se ha logrado dilucidar las posibles dianas terapéuticas para lograr regular y cambiar la evolución de la enfermedad a partir de distintas estrategias que actúan en la modulación de los procesos inflamatorios y antiinflamatorios que repercuten en la falla orgánica múltiple a partir del análisis de la condición inmune basal de los pacientes.

Bibliografía

1. de Roquetaillade C, Bredin S, Lascarrou JB, Soumagne T, Cojocaru M, Chousterman BG, et al. Timing and causes of death in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2021 Dec 1;25(1).
2. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. Vol. 127, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS; 2020.
3. Huang L, Zhao X, Qi Y, Li H, Ye G, Liu Y, et al. Sepsis-associated severe interleukin-6 storm in critical coronavirus disease 2019. *Cell Mol Immunol*. 2020 Oct 1;17(10):1092–4.
4. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. Vol. 51, *Journal of Molecular Histology*. Springer Science and Business Media B.V.; 2020. p. 613–28.
5. Quartuccio L, Fabris M, Sonaglia A, Peghin M, Domenis R, Cifù A, et al. Interleukin 6, soluble interleukin 2 receptor alpha (CD25), monocyte colony-stimulating factor, and hepatocyte growth factor linked with systemic hyperinflammation, innate immunity hyperactivation, and organ damage in COVID-19 pneumonia. *Cytokine*. 2021 Apr 1;140.
6. Zou M, Su X, Wang L, Yi X, Qiu Y, Yin X, et al. The Molecular Mechanism of Multiple Organ Dysfunction and Targeted Intervention of COVID-19 Based on Time-Order Transcriptomic Analysis. *Front Immunol*. 2021 Aug 24;12.
7. Schub D, Klemis V, Schneitler S, Mihm J, Lepper PM, Wilkens H, et al. High levels of SARS-CoV-2-specific T cells with restricted functionality in severe courses of COVID-19. *JCI Insight*. 2020 Oct 15;5(20).

8. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. Vol. 9, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2021. p. 622–42.
9. Bouadma L, Wiedemann A, Patrier J, Surénaud M, Wicky PH, Foucat E, et al. Immune Alterations in a Patient with SARS-CoV-2-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Clin Immunol*. 2020 Nov 1;40(8):1082–92.
10. Pearce L, Davidson SM, Yellon DM. The cytokine storm of COVID-19: a spotlight on prevention and protection. Vol. 24, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 723–30.
11. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020 Jul 10;11.
12. Loganathan S, Kuppusamy M, Wankhar W, Gurugubelli KR, Mahadevappa VH, Lepcha L, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. Vol. 283, *Respiratory Physiology and Neurobiology*. Elsevier B.V.; 2021.
13. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan 1;44:S15–33.
14. Levine GN, Al-Khatib SM, Beckman JA, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, et al. Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension [Internet]*. 2018;71:13–115. Available from: www.acc.org
15. Remy KE, Mazer M, Striker DA, Ellebedy AH, Walton AH, Unsinger J, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight*. 2020 Sep 3;5(17).

16. Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi Z, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*. 2020 Jul 16;583(7816):437–40.
17. Dupont A, Rauch A, Staessens S, Moussa M, Rosa M, Corseaux D, et al. Vascular Endothelial Damage in the Pathogenesis of Organ Injury in Severe COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;1760–73.
18. Saris A, Reijnders TDY, Nossent EJ, Schuurman AR, Verhoeff J, van Asten S, et al. Distinct cellular immune profiles in the airways and blood of critically ill patients with COVID-19. *Thorax*. 2021 Oct 1;76(10):1010–9.
19. Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshani M, Armstrong SD, Penrice-Randal R, et al. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 15;203(2):192–201.
20. Kimhofer T, Lodge S, Whiley L, Gray N, Loo RL, Lawler NG, et al. Integrative Modeling of Quantitative Plasma Lipoprotein, Metabolic, and Amino Acid Data Reveals a Multiorgan Pathological Signature of SARS-CoV-2 Infection. *J Proteome Res*. 2020 Nov 6;19(11):4442–54.
21. Chiappalupi S, Salvadori L, Vukasinovic A, Donato R, Sorci G, Riuzzi F. Targeting RAGE to prevent SARS-CoV-2-mediated multiple organ failure: Hypotheses and perspectives. Vol. 272, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2021.
22. Dariya B, Nagaraju GP. Understanding novel COVID-19: Its impact on organ failure and risk assessment for diabetic and cancer patients. Vol. 53, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Elsevier Ltd; 2020. p. 43–52.
23. Shi H, Wang W, Yin J, Ouyang Y, Pang L, Feng Y, et al. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8+ T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia. *Cell Death Dis*. 2020 Jun 1;11(6).

24. Manzoor D, Bui C, Makhoul E, Luthringer D, Marchevsky A, Volod O. Improvement in plasma D-dimer level in severe SARS-CoV-2 infection can be an indicator of fibrinolysis suppression: Case reports. *Medicine*. 2021 Apr 16;100(15):e25255.
25. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: Retrospective cohort study. *The BMJ*. 2021 Mar 31;372.
26. Chang YH, Huang CH, Hsieh PS. Interplay of COVID-19 and physiological dysfunctions. Vol. 63, *Chinese Journal of Physiology*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020. p. 245–9.
27. Ballou M, Haga CL. Why Do Some People Develop Serious COVID-19 Disease After Infection, While Others Only Exhibit Mild Symptoms? *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021 Apr 1;9(4):1442–8.
28. Yan H, Lu S, Chen L, Wang Y, Liu Q, Li D, et al. Multiple organ injury on admission predicts in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Mar 1;93(3):1652–64.
29. Andargie TE, Tsuji N, Seifuddin F, Jang MK, Yuen PST, Kong H, et al. *C L I N I C A L M E D I C I N E* Cell-free DNA maps COVID-19 tissue injury and risk of death and can cause tissue injury. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1172/jci>.
30. Ronco C, Bagshaw SM, Bellomo R, Clark WR, Husain-Syed F, Kellum JA, et al. Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation. Vol. 50, *Blood Purification*. S. Karger AG; 2021. p. 17–27.
31. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality

- Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 2021 May 4;72(9):e206–14.
32. Fernandez J, Gratacos-Ginès J, Olivas P, Costa M, Nieto S, Mateo D, et al. Plasma exchange: An effective rescue therapy in critically ILL patients with coronavirus disease 2019 infection. Vol. 48, *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E1350–5.
 33. Sherren PB, Ostermann M, Agarwal S, Meadows CIS, Ioannou N, Camporota L. COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. Vol. 125, *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2020. p. 912–25.
 34. Chen Q, Yu B, Yang Y, Huang J, Liang Y, Zhou J, et al. Immunological and inflammatory profiles during acute and convalescent phases of severe/ critically ill COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2021 Aug 1;97.
 35. Vinayagam S, Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. Vol. 260, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2020.
 36. Loganathan S, Kuppusamy M, Wankhar W, Gurugubelli KR, Mahadevappa VH, Lepcha L, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. Vol. 283, *Respiratory Physiology and Neurobiology*. Elsevier B.V.; 2021.
 37. Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, Coldewey SM, Reuken P, Bauer M. Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure - A cautionary case series. Vol. 24, *Critical Care*. BioMed Central; 2020.
 38. Cordon-Cardo C, Pujadas E, Wajnberg A, Sebra R, Patel G, Firpo-Betancourt A, et al. COVID-19: Staging of a New Disease. *Cancer Cell*. 2020 Nov 9;38(5):594–7.

39. Detsika MG, Ampelakiotou K, Grigoriou E, Psarra K, Jahaj E, Roussos C, et al. A novel ratio of CD8+:B-cells as a prognostic marker of coronavirus disease 2019 patient progression and outcome. *Virology*. 2021 Apr 1;556:79–86.
40. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. Vol. 45, *Current Problems in Cardiology*. Mosby Inc.; 2020.
41. Zhu Y, Du Z, Zhu Y, Li W, Miao H, Li Z. Evaluation of organ function in patients with severe COVID-19 infections. *Med Clin (Barc)*. 2020 Sep 11;155(5):191–6.
42. Díaz F, Cores C, Atenas O, Rodríguez N, Bustos R, Cruces P. Rationale of Therapeutic Plasma Exchange as Rescue Immunomodulatory Treatment for MIS-C With Multiorgan Failure. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jul 1;40(7):e259–62.
43. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. Vol. 76, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2020. p. 97–9.
44. Davitt E, Davitt C, Mazer MB, Areti SS, Hotchkiss RS, Remy KE. COVID-19 disease and immune dysregulation. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd; 2022.
45. Almaghlouth NK, Davis MG, Davis MA, Anyiam FE, Guevara R, Antony SJ. Risk factors for mortality among patients with SARS-CoV-2 infection: A longitudinal observational study. *J Med Virol*. 2021 Apr 1;93(4):2021–8.
46. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. Vol. 76, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2020. p. 97–9.

47. de Roquetaillade C, Bredin S, Lascarrou JB, Soumagne T, Cojocaru M, Chousterman BG, et al. Timing and causes of death in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2021 Dec 1;25(1).
48. He S, Zhou C, Lu D, Yang H, Xu H, Wu G, et al. Relationship between chest CT manifestations and immune response in COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Sep 1;98:125–9.
49. Yao Q, Wang P, Wang X, Qie G, Meng M, Tong X, et al. A retrospective study of risk factors for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections in hospitalized adult patients. *Pol Arch Intern Med*. 2020 May 29;130(5):390–9.
50. Camporota L, Cronin JN, Busana M, Gattinoni L, Formenti F. Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury. Vol. 28, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 9–16.
51. Saris A, Reijnders TDY, Nossent EJ, Schuurman AR, Verhoeff J, van Asten S, et al. Distinct cellular immune profiles in the airways and blood of critically ill patients with COVID-19. *Thorax*. 2021 Oct 1;76(10):1010–9.
52. Wei L lin, Wang W jing, Chen D xi, Xu B. Dysregulation of the immune response affects the outcome of critical COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Nov 1;92(11):2768–76.
53. Zhou H, Ni WJ, Huang W, Wang Z, Cai M, Sun YC. Advances in Pathogenesis, Progression, Potential Targets and Targeted Therapeutic Strategies in SARS-CoV-2-Induced COVID-19. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
54. Jiang Y, Rubin L, Peng T, Liu L, Xing X, Lazarovici P, et al. Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy. Vol. 18, *International Journal of Biological Sciences*. Ivyspring International Publisher; 2022. p. 459–72.

55. Hartog N, Faber W, Frisch A, Bauss J, Bupp CP, Rajasekaran S, et al. SARS-CoV-2 infection: molecular mechanisms of severe outcomes to suggest therapeutics. Vol. 18, *Expert Review of Proteomics*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 105–18.
56. Xu S wen, Ilyas I, Weng J ping. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. Springer Nature; 2022.
57. Zhu Y, Du Z, Zhu Y, Li W, Miao H, Li Z. Evaluation of organ function in patients with severe COVID-19 infections. *Med Clin (Barc)*. 2020 Sep 11;155(5):191–6.
58. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. Vol. 45, *Current Problems in Cardiology*. Mosby Inc.; 2020.
59. Dupont A, Rauch A, Staessens S, Moussa M, Rosa M, Corseaux D, et al. Vascular Endothelial Damage in the Pathogenesis of Organ Injury in Severe COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 May 5;41(5):1760–73.
60. Loganathan S, Kuppusamy M, Wankhar W, Gurugubelli KR, Mahadevappa VH, Lepcha L, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. Vol. 283, *Respiratory Physiology and Neurobiology*. Elsevier B.V.; 2021.
61. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. Vol. 28, *Nature Medicine*. Nature Research; 2022. p. 39–50.
62. Brady DK, Gurijala AR, Huang L, Hussain AA, Ligan AL, Pembridge OG, et al. A guide to COVID -19 antiviral therapeutics: a summary and perspective of the antiviral weapons against SARS-CoV -2 infection . *FEBS J*. 2022 Nov 5;

63. Nazerian Y, Ghasemi M, Yassaghi Y, Nazerian A, Hashemi SM. Role of SARS-CoV-2-induced cytokine storm in multi-organ failure: Molecular pathways and potential therapeutic options. *Int Immunopharmacol.* 2022 Dec;113:109428.
64. Chen JT, Ostermann M. Review of Anti-inflammatory and Antiviral Therapeutics for Hospitalized Patients Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Vol. 38, *Critical Care Clinics.* W.B. Saunders; 2022. p. 587–600.
65. El-Saber Batiha G, Al-Gareeb AI, Saad HM, Al-kuraishy HM. COVID-19 and corticosteroids: a narrative review. Vol. 30, *Inflammopharmacology.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1189–205.
66. Biddle K, White J, Sofat N. What is the full potential of baricitinib in treating patients with COVID-19? Vol. 18, *Expert Review of Clinical Immunology.* Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 545–9.
67. Shi H, Wang W, Yin J, Ouyang Y, Pang L, Feng Y, et al. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8+ T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia. *Cell Death Dis.* 2020 Jun 1;11(6).