

Inflamación y daño pulmonar en infección COVID-19

Inflammation and pulmonary injury during the course of COVID-19 infection

Matías I. Stockle¹, Pía I. Valderrama¹, Sofía P. Zamorano¹, Cristián Gutiérrez-Vera^{2,3}, Pablo A. Palacios^{2,3}, Pablo A. González^{2,4}, Alexis M. Kalergis^{2,4}, Leandro J. Carreño^{2,3}.

1 Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago. 2 Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia. 3 Programa de Inmunología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. 4 Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Autor para correspondencia: Pablo Leandro J. Carreño leandrocarreno@uchile.cl

RESUMEN

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), destaca por su alto nivel de transmisibilidad y morbilidad en la población general, pudiendo generar cuadros letales en individuos con enfermedades de base. Dicha infección se caracteriza por afectar al sistema respiratoria, produciendo un cuadro de síndrome gripal, asociado con mialgias, cefaleas, anosmia y ageusia.

Los mecanismos inmunológicos dirigidos contra el virus SARS-CoV-2 están mediados por células inmunes innatas que expresan receptores capaces de reconocer patrones moleculares asociados a este patógeno, asociado a un ambiente pro-inflamatorio, necesario para controlar la infección, y que gatillará la activación de la respuesta inmune adaptativa. Este proceso está representado por la producción de anticuerpos contra antígenos virales por parte de linfocitos B, y por la activación de linfocitos T CD4+ y CD8+. Sin embargo, en ciertos individuos, la respuesta inmune puede ser excesiva, produciéndose un aumento significativo en los niveles de distintas citoquinas pro-inflamatorias, causando un cuadro denominado como "tormenta de citoquinas". A nivel pulmonar, dicho cuadro causa infiltración leucocitaria y daño en el tejido, lo que afecta severamente la función pulmonar, lo que puede llegar a comprometer la vida del paciente.

Una de las principales estrategias para disminuir el número de cuadros severos y graves asociados al COVID-19 ha sido el desarrollo de vacunas específicamente contra el virus, lo cual ha sido clave para prevenir la propagación de este agente y reducir el riesgo de mortalidad.



Palabras Claves:

COVID-19; inflamación; daño pulmonar; tormenta de citoquinas.

Keywords:

COVID-19; inflammation, lung damage, cytokine storm

ABSTRACT

The COVID-19 infection, caused by the SARS-CoV-2 virus, stands out for its high level of transmissibility and morbidity in the general population, and causing lethal infections on individuals with underlying diseases. This infection is characterized by affecting the respiratory system, producing a flu-like syndrome, associated with myalgias, headaches, anosmia and ageusia.

The immunological mechanisms directed against the SARS-CoV-2 virus are mediated by innate immune cells that express receptors capable of recognizing molecular patterns associated with this pathogen, in the context of a pro-inflammatory milieu, which is necessary to control the infection, and that will lead to the activation of the adaptive immune response. This process led by the production of antibodies against viral antigens, and by the activation of helper and cytotoxic T cells. However, in certain individuals, the immune response can be excessive, producing a significant increase in the levels of different pro-inflammatory cytokines, causing a condition known as "cytokine storm". At the pulmonary level, this condition causes leukocyte infiltration and tissue damage, which severely affects lung function, which can endanger the patient's life.

One of the main strategies to reduce the number of severe and lethal cases caused by COVID-19 has been the development of vaccines specifically against the virus, which has been key to preventing the spread of this agent and reducing the risk of mortality.



Copyright © 2023. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de la *Creative Commons Attribution License (CC BY)*. El uso, distribución o reproducción en otros foros esta permitido, siempre que el/los Autor/es y el/los dueño/s de los derechos de autor sean acreditados y que la publicación original sea citada, en concordancia con la práctica académica aceptada. No usar, distribuir o reproducir si no se cumplen con estos términos.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflicto de interés

Financiamiento. No se reportan fuentes de financiamiento.

INTRODUCCIÓN

El brote del virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, causó impacto a nivel global, debido a su rápida capacidad de diseminación, además de ser un virus nuevo contra el cual la población no presentaba inmunidad y, por consiguiente, no se contaban con vacunas desarrolladas específicamente para el virus. Esto llevó a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara a la infección por SARS-CoV-2 como pandemia en marzo de 2020 (1). En la mayoría de los casos, la infección causada por dicho virus genera una enfermedad leve o moderada, pero en determinados grupos de la población puede causar cuadros graves y potencialmente letales, lo cual pudiera estar relacionado con una respuesta inmune exacerbada por parte del hospedero frente al virus.

Esta revisión tiene por objetivo destacar los principales aspectos asociados a la patología causada por la infección con SARS-CoV-2, así como también caracterizar la respuesta inmune que se establece contra dicho patógeno y las estrategias de prevención de la enfermedad basado en el desarrollo de distintos tipos de vacunas.

Epidemiología del COVID-19

El primer caso notificado por la OMS de infección por el virus SARS-CoV-2 ocurrió el 31 de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China (2), donde un grupo de pacientes presentaban neumonía de etiología desconocida. A junio de 2022, se han reportado más de 540 millones de casos de infecciones por SARS-CoV-2, con un total de fallecidos sobre los 6 millones (3). A nivel nacional, se han confirmado más de 3,9 millones de infecciones y se han reportado más de 58 mil muertes (3).

El virus SARS-CoV-2 es altamente transmisible, estableciéndose en los primeros reportes que su ritmo básico de reproducción (R_0), el cual refleja cuán contagiosa es la enfermedad, sería de 2 a 3 (4). El rápido aumento en el número de casos de COVID-19 al inicio de la pandemia fue debido a la naturaleza altamente infecciosa del virus, así como también falta de información sobre los mecanismos de transmisión y reducida disponibilidad de pruebas diagnósticas (5). Por otra parte, el COVID-19 presenta una mayor tasa de mortalidad

en comparación a otras infecciones respiratorias, especialmente respecto a la influenza estacional (6).

La distribución de los casos en función de grupos etarios o sociales se ha dado, en gran medida, por características propias de la población y las políticas públicas tomadas por los diferentes gobiernos (7). Los grupos más vulnerables a desarrollar cuadros de mayor gravedad corresponden a aquellos individuos con múltiples comorbilidades y, por consiguiente, con un mayor nivel inflamatorio de base (8). Cabe destacar que un gran porcentaje de los individuos infectados tiene una presentación asintomática, pero siguen siendo capaces de transmitir la enfermedad, lo que dificulta la trazabilidad, subestimando la incidencia y prevalencia, así como el desarrollo de medidas preventivas (9).

Características del virus y patogénesis

El virus SARS-CoV-2 pertenece al género Betacoronavirus, de la subfamilia Orthocoronavirinae en la familia Coronaridae (10). La partícula viral es pleomórfica, siendo un virus envuelto, cuyo genoma está compuesto por una única cadena de ARN, con polaridad positiva, de aproximadamente 30.000 pares de bases y seis marcos de lectura abiertos (ORF) (11). Este patógeno posee 16 proteínas no estructurales y 4 proteínas estructurales: la proteína N, que da forma a la nucleocápside helicoidal; la proteína E o de envoltura, importante en la formación de nuevas partículas virales y posterior exocitosis; la proteína M o de membrana, relacionada con la estabilización de la curvatura y unión de la nucleocápside; y la proteína S o spike, encargada de la unión, fusión e ingreso del virus a las células del hospedero (12, 13).

La proteína S, ubicada en la superficie del virus, es fundamental en la infección y patogénesis viral. El ingreso del virus SARS-CoV-2 a las células del hospedero es mediado por la proteína S, la cual está formada por tres subunidades, un dominio extracelular, una región de anclaje transmembrana y una cola intracelular (14). El dominio extracelular puede ser dividido en la subunidad S1 de unión al receptor y la subunidad S2 de fusión de membrana (15). El virus ingresa e infecta a las células del hospedero al interactuar la subunidad S1 con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2),

de manera semejante al mecanismo empleado por el virus SARS-CoV (16). Para ello, se requiere que la proteína S interactúe previamente con la proteasa furina, la que rompe la unión entre las subunidades S1-S2. Posteriormente, la interacción del virus con la enzima ACE2 y la proteína catepsina L o la proteasa TMPRSS2 determinarán si el ingreso del virus es mediante ruta endosomal o mediante fusión de membrana viral, respectivamente (17). En ambos casos, el ingreso del virus a la célula permite la liberación del genoma viral hacia el citoplasma de la célula (17, 18).

La expresión de las distintas proteínas involucradas en el ingreso del virus a la célula explica las distintas complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2 evidenciada en pacientes. La enzima ACE2 se expresa en prácticamente la totalidad de los tejidos, siendo mayor en tejido pulmonar, nervioso y cardiovascular (19). Por otra parte, la proteasa TMPRSS2 se expresa en diferentes tejidos y su co-expresión con ACE2 es significativamente mayor en el epitelio nasal y el tracto respiratorio, y en menor medida en otros tejidos como el corazón o el cerebro, explicando de esta manera el tropismo del virus (20, 21).

Manifestaciones clínicas

La principal forma de transmisión viral está dada por el contacto persona-persona, debido a la inhalación y/o contacto con partículas derivadas de las vías respiratorias, especialmente cuando ocurre tos o estornudos (12). Una vez que ha ocurrido la inoculación, el periodo de incubación va de 2 a 14 días, dependiendo de diversos factores, entre los que se incluyen la variante viral involucrada en la infección, la susceptibilidad del hospedero y el tamaño del inóculo viral (22).

La presentación inicial y leve de la enfermedad se caracteriza por un síndrome gripal con mialgias, cefalea, congestión nasal, fiebre, tos, anosmia y ageusia (23, 24). También se han descrito, en menor frecuencia, cuadros gastrointestinales, con diarrea y náuseas (25), y cuadros dermatológicos, como presentaciones urticariales morbiliformes o maculopapulares (26). En casos de mayor severidad, se desarrollan diferentes complicaciones agudas que disminuyen la sobrevida, como lo son la falla respiratoria, compromiso cardiovascular y daño a nivel del miocardio, complicaciones tromboembólicas, neurológicas e inflamatorias, así

como sobreinfecciones (27-32). Si bien la mayoría de los pacientes presentan una recuperación total del cuadro, cerca del 20% de los recuperados y, especialmente, aquellos con cuadros severos, presentan secuelas a largo plazo que son agrupadas en lo que se ha denominado síndrome post-COVID-19, donde se observa un compromiso del estado general, disnea, dolor torácico, tos y alteraciones neurológicas (33).

Pacientes jóvenes y adultos pueden desarrollar cuadros de COVID-19 severos dependiendo si presentan enfermedades de base. Las comorbilidades más frecuentes asociadas a una mayor susceptibilidad a desarrollar la infección, así como presentar injuria pulmonar significativa o desencadenar un cuadro letal, son la hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y enfermedades metabólicas, como diabetes y obesidad (34).

En pacientes con hipertensión arterial, el uso de inhibidores de la enzima ACE2 y bloqueadores del receptor de angiotensina en grandes cantidades, como parte del tratamiento para la hipertensión, aumenta la expresión de la enzima ACE2, lo que incrementa la susceptibilidad a desarrollar una infección por SARS-CoV-2. De esta manera, la elevada expresión de ACE2 en el tejido pulmonar aumenta la probabilidad de desarrollar injuria pulmonar severa y falla respiratoria (35). Por otra parte, un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes con COVID-19 e hipertensión arterial preexistente demostró que 21,3% de dichos pacientes presentaron COVID-19 severo, además de mayor tasa de muerte, indicando que la hipertensión arterial es un factor de riesgo asociado con un peor desenlace clínico (36).

Por otra parte, se ha determinado que los pacientes diabéticos presentan un mayor riesgo de ser ingresados en unidades de cuidados intensivos a causa del COVID-19, en comparación a pacientes sin esta comorbilidad (37). Se ha visto que los pacientes con diabetes mellitus tipo II expresan altos niveles de la proteasa furina, lo cual influiría en la infección por SARS-CoV-2, ya que la unión de la proteína S del virus a los receptores ACE2 es estimulada por los altos niveles de furina (38). Esto, facilitaría el ingreso del virus a las células del hospedero y, consecuentemente, el escape viral de la detección por parte del sistema inmune. Adicionalmente, se ha observado que existe una

mayor expresión de receptores ACE2 en pacientes diabéticos a nivel de pulmones y otros tejidos (39), lo cual influiría en el desarrollo de un cuadro infeccioso más severo, debido a la inflamación crónica, activación de células endoteliales y resistencia a la insulina, lo que agrava la respuesta inflamatoria y empeora la disfunción de la barrera alvéolo-capilar (40).

Finalmente, pacientes con obesidad ($IMC \geq 30$ "kg"/"m" ²) presentan una menor saturación de oxígeno en sangre, dado que tienen un compromiso de la ventilación a nivel de la base pulmonar. Adicionalmente, se pueden presentar algunas características asociadas a un estado inflamatorio de bajo grado en individuos obesos, como secreción alterada de citoquinas, adipoquinas e interferón, lo que alteraría la respuesta inmune (41). Estos antecedentes podrían explicar que en distintos estudios se evidenciara que pacientes obesos con COVID-19 presentarán mayor riesgo de hospitalización y severidad del cuadro infeccioso (42), así como estadías hospitalarias prolongadas (43) y mayor riesgo de ser ingresados a unidades de cuidados intensivos (44).

Respuesta inmune frente a la infección por el virus SARS-CoV-2

Una respuesta inmune eficiente contra patógenos invasores requiere la activación temprana del sistema inmune innato, caracterizado por una respuesta con baja especificidad capaz de controlar la infección mediante la secreción de moléculas antivirales y proinflamatorias, y la posterior inducción de la respuesta efectora por parte del sistema inmune adaptativo, el cual contribuye a la eliminación del patógeno, además de evitar reinfecciones posteriores.

Para iniciar la respuesta inmune innata, las células del hospedero reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), como ácidos nucleicos y proteínas virales mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). En el caso de la infección con SARS-CoV-2, el genoma viral puede ser detectado por PRRs endosomales/lisosomales, como TLR-3, 7, y 8, o sensores citosólicos, como RIG-I y MDA5 (45, 46). Se ha determinado que los PRRs endosomales cumplen un rol fundamental en la inducción de la respuesta inmune frente a virus pertenecientes a la familia Coronaviridae, como SARS-CoV y MERS (47). La detección de ARN viral

por parte de los TLRs promueve el reclutamiento de proteínas adaptadoras, como MyD88, TIRAP y TRIF, lo que induce la activación de los factores de transcripción IRF-3, IRF-7 y NF- κ B, los que son requeridos para la expresión de moléculas antivirales como interferones de tipo I (α y β), citoquinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleukina (IL)-1 β , IL-6 e IL-12, y distintas quimioquinas (48-51).

Como parte de la respuesta inmune innata, en la infección por SARS-CoV-2 se ha observado una alta transcripción y secreción de IL-6 por parte de macrófagos residentes en el tejido respiratorio, así como por macrófagos presentes en circulación, durante el inicio de la enfermedad. De esta manera, se ha propuesto que este aumento en los niveles de IL-6 propicia el desarrollo del cuadro de distrés respiratorio asociado a la infección, debido al aumento de la permeabilidad capilar, daño endotelial y reclutamiento celular que induce dicha citoquina (52).

Adicionalmente, ocurre el reclutamiento de macrófagos alveolares, neutrófilos, monocitos y células dendríticas hacia el tejido pulmonar, dado principalmente por el aumento en la expresión de citoquinas y quimioquinas que favorecen la migración de estas células (53, 54). Adicionalmente, se ha evidenciado que el número de macrófagos alveolares se encuentra significativamente disminuido a partir de lavado broncoalveolar de pacientes con COVID-19 severo, mientras que el número de estas células aumenta en cuadros de COVID-19 crítico, además de expresar características pro-inflamatorias (55, 56). Por otra parte, se ha observado el aumento en la expresión de quimioquinas reclutadoras de neutrófilos en pulmones, incluyendo IL-8, además de un aumento del número de estas células en el tejido pulmonar y la presencia de la citoquina IL-17, con capacidad de inducir la activación de neutrófilos, lo que se ha correlacionado con la severidad de la enfermedad (57, 58). Adicionalmente, se ha reportado la presencia de trampas extracelulares neutrofílicas, compuestas de ADN y proteínas derivadas de neutrófilos, en pulmones de pacientes con COVID-19 crítico, además de demostrarse que inducen apoptosis en células del epitelio pulmonar y contribuyen a la inmunotrombosis (59, 60).

Paralelamente, se ha observado que durante el curso de la infección por SARS-CoV-2 ocurre una

elevada activación del sistema del complemento, probablemente mediante la vía de las lectinas (61). Adicionalmente, la producción de IL-6 inducida por el mismo virus, causa un aumento en los niveles de la proteína C reactiva, la que también puede inducir una activación del sistema del complemento (62). Estos factores llevan a que, como parte de la cascada del complemento, se liberen mediadores inflamatorios a la circulación y aumente el estado inflamatorio, además de promover un estado protrombótico a nivel del endotelio vascular (61), lo que aumenta la gravedad de los cuadros infecciosos.

Una vez que ocurre la presentación de los antígenos virales por parte de las células presentadoras de antígeno a linfocitos T, y consiguientemente la activación de linfocitos B, comienza el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa, la cual se caracteriza por su alta especificidad hacia macromoléculas del microorganismo causante de la infección, así como también otorgar memoria inmunológica, permitiendo que frente a exposiciones posteriores al mismo patógeno, el sistema inmune responda de manera rápida y específica.

Durante la primera semana de infección, los linfocitos B secretan anticuerpos de tipo IgM e IgA contra el virus SARS-CoV-2, aunque se desconoce su relevancia en el desarrollo del cuadro clínico (63). Posteriormente, se iniciará la secreción de anticuerpos de tipo IgG con capacidad neutralizante, cuya especificidad estará dirigida contra la proteína S principalmente, cuyos niveles se mantendrán estables por un plazo cercano a los 10 meses (64). Se ha observado que en pacientes que presentan cuadros graves los niveles de anticuerpos IgG son significativamente mayores, aunque su concentración tiende a decaer una vez finalizado el cuadro (64, 65).

Por otra parte, la respuesta inmune efectuada por linfocitos T CD4+ y CD8+ está dirigida contra antígenos virales que forman parte tanto de proteínas estructurales como no estructurales (66). Si bien se ha descrito que la temprana expansión de linfocitos T CD4+ específicos para el virus se asocia con una infección moderada y una rápida depuración del virus del cuerpo (67), los linfocitos T CD8+ tienen un rol esencial en la eliminación de células infectadas, dado por la producción de citoquinas como IFN- γ , TNF- α e IL-2, y moléculas

citolíticas, como granzima B (68), y la presencia de linfocitos CD8+ específicos para SARS-CoV-2 ha sido asociado con un mejor desenlace de la infección (69, 70).

En pacientes que presentan cuadros severos de la enfermedad, se ha observado un aumento en la relación de linfocitos T CD4+ respecto linfocitos T CD8+ (37). Esto ha sido, adicionalmente, con una disminución de los linfocitos T reguladores (células encargadas de regular la respuesta inmune) y una elevada producción de citoquinas inflamatorias, como IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e IFN- γ . Esto lleva a agotamiento o “exhaustividad” de las células inmunes, con un aumento en la expresión de moléculas pro-apoptóticas, como PD-L1 (71).

Tormenta de citoquinas y COVID-19 severo

Si bien la inflamación es necesaria para la respuesta inmune antiviral, una clara señal que una respuesta inflamatoria excesiva agrava el cuadro de base es la observación de la denominada “tormenta de citoquinas” en sangre periférica de pacientes con COVID-19 en estado crítico, manifestándose con fiebres persistentes, distrés respiratorio severo y daño pulmonar (72).

Estudios iniciales que reportaron el desenlace de la infección en pacientes con COVID-19 identificaron que la elevación en distintos marcados inflamatorios era indicador pronóstico de mayor severidad de la enfermedad y aumento en la mortalidad (8, 73). A partir de plasma de pacientes con COVID-19 severo se evidenciaron mayores concentraciones plasmáticas de IL-1 β , IL-1Ra, IL-7, IL-8, IL-10 y diversas quimioquinas, en comparación a sujetos sanos (74).

Uno de los mecanismos implicados en desarrollo de la tormenta de citoquinas estaría dado por la actividad citopática del SARS-CoV-2, el cual induce la muerte de las células infectadas durante el proceso de replicación (75). A nivel de células epiteliales, esto induciría la muerte celular mediante piroptosis, la cual corresponde a una forma de muerte celular programa con perfil inflamatorio, lo cual induciría una respuesta hiperinflamatoria en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 (76). Adicionalmente, la liberación de nuevas partículas virales es detectada por distintos PRRs de células inmunes presentes en el tejido pulmonar adyacente, lo que estimularía la secreción de citoquinas pro-inflamatorias, como IL-6, IFN- γ ,

CCL2, CCL3, CCL4, y CXCL4 (77). Estas citoquinas promueven el reclutamiento de macrófagos y linfocitos T hacia el sitio de la infección, en donde estas células potencian la inflamación mediante la secreción adicional de citoquinas y la destrucción del parénquima pulmonar (31). De esta manera, se establecería un circuito pro-inflamatorio, gatillando la tormenta de citoquinas, las que entran en circulación, y causan efectos tanto a nivel local como sistémico, tales como shock séptico, daño multiorgánico y hemofagocitosis (74, 78, 79).

Inflamación y daño pulmonar en la enfermedad COVID-19

Cuando las células epiteliales pulmonares son infectadas por el virus SARS-CoV-2, reclutan e interactúan con distintas células inmunes, además de secretar distintas citoquinas inflamatorias, las que pueden contribuir al desarrollo de la tormenta de citoquinas, como se expuso previamente, junto con causar daño pulmonar y falla respiratoria (45), lo que puede llevar al desarrollo de infecciones severas y potencialmente letales debido a la inflamación y daño pulmonar [Figura 1].

Aún se desconoce las causas implicadas en que los cuadros moderados de COVID-19 progresen a infecciones severas, aunque más del 40% de los individuos hospitalizados debido a COVID-19 severo o crítico desarrollan distrés respiratorio, y de ellos, más del 50% fallece por este motivo (80). Dentro de las principales alteraciones patológicas en pacientes con distrés respiratorio por COVID-19 se incluyen el aumento en la permeabilidad de la microvasculatura y exudados fibrinosos a partir de los alvéolos, edema pulmonar con formación de membranas hialinas, y fibrosis intersticial pulmonar (81).

Uno de los mecanismos implicados en la inflamación pulmonar es la infección y piroptosis de las células epiteliales alveolares. La detección de moléculas virales por parte de dichas células induce la activación del inflammasoma, el cual activa las formas precursoras de IL-1 β , citoquina que causa daño pulmonar mediante mecanismos dependientes de las integrinas $\alpha\beta 5$ y $\alpha\beta 6$ (82). Por otra parte, la infección directa de las células epiteliales alveolares induce la muerte celular mediante piroptosis, junto infiltración vascular (83).

Adicionalmente, el daño pulmonar observado en

pacientes con COVID-19 severo podría ser explicado por la reacción excesiva del sistema inmune. Las células endoteliales del tracto respiratorio bajo expresan el receptor ACE2, lo que permite el ingreso del virus y determina el daño celular directo debido a la replicación viral (2). Dicho daño tisular induce el reclutamiento de distintas células inmunes, causando una respuesta inflamatoria tanto local como sistémica, la que perdura aún luego de la eliminación del virus del organismo. Los mediadores inflamatorios secretados por las células inmunes reclutadas al tejido pulmonar explican, además, la hiperplasia reactiva de neumocitos de tipo II, y el reclutamiento y activación de células inmunes mononucleares, como linfocitos y macrófagos alveolares, tanto a nivel del intersticio como en el espacio alveolar (75, 84). En dicho infiltrado se ha observado la presencia de macrófagos CD68+, células plasmáticas CD20+, linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+ (85).

El desarrollo de la inflamación y el daño pulmonar explica la evolución de los cuadros severos, así como también guía respecto a las terapias requeridas para la recuperación de los pacientes, siendo un ejemplo el uso de ventilación mecánica (asistencia respiratoria por el menor intercambio gaseoso secundario al edema e infiltración alveolar) y el uso de corticoides (reguladores de la respuesta inmune inflamatoria).

Manejo clínico y prevención

Para los casos de infección leve, el control de los síntomas se realiza mediante el uso de acetaminofén y/o antiinflamatorios no esteroideos, además de la pesquisa temprana de la progresión del cuadro, elemento fundamental en el control de la diseminación del virus (86). Por otra parte, en aquellos pacientes que presentan complicaciones, el control de la reacción inflamatoria e hipoxemia mediante el uso de corticoides y la pronación, sumado a la asistencia respiratoria con oxigenoterapia no invasiva o ventilación mecánica, ha demostrado una alta efectividad en inducir la mejoría de los pacientes (87-89). Adicionalmente, se han establecido terapias específicas que evitan la progresión de la enfermedad y reducen el tiempo de hospitalización, entre los que destacan los antivirales Nirmatrelvir y Ritonavir, que corresponden a inhibidores de proteasas (90), y los análogos de nucleósidos Remdesivir y Lagevrio,

los cuales inhiben la replicación viral (91, 92).

La prevención de la transmisión viral ha sido considerada como una estrategia fundamental para evitar el aumento en el número de contagios y, consecuentemente, el posible desarrollo de casos severos de COVID-19. En un comienzo de la pandemia las recomendaciones consistían en el uso de mascarillas con alta capacidad de filtración, así como el distanciamiento social, control del número de personas dentro de espacios cerrados, además del establecimiento de cuarentenas obligatorias para pacientes positivos y restricciones de desplazamiento para zonas geográficas con alta prevalencia (93, 94). Actualmente, gracias a los esfuerzos globales destinados a la generación de vacunas y a las campañas de vacunación, los casos se han disminuido drásticamente al punto en que la OMS ha declarado el fin de la enfermedad COVID-19 como una emergencia de salud pública, de modo que todas estas estrategias de prevención ya no son necesarias, aunque esto no quiere decir que la enfermedad no esté presente o que esta haya dejado de ser una amenaza mundial (95).

En respuesta a las altas tasas de infección por SARS-CoV-2 a nivel global y la novedad del virus en circulación, lo que llevó a que la población estuviera indefensa ante la infección y potenciales complicaciones por la enfermedad, se desarrollaron una serie de vacunas en base a diferentes plataformas y distintos mecanismos de acción. Actualmente, las vacunas disponibles contra el COVID-19 pueden ser clasificadas en cuatro tipos. Vacunas de ARN, vacunas de vector adenoviral, vacunas de subunidades proteicas y vacunas virales inactivadas.

En el caso de las vacunas de ARN, éstas utilizan secuencias de ARN mensajero codificante de segmentos de la proteína S, encapsulado en nanopartículas lipídicas. Dentro de este tipo de vacunas se incluyen la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna) y CVnCoV (CureVac). Estas vacunas permiten la síntesis específica de la proteína que está codificada en la molécula de ARN inoculada en el organismo, lo que induce una potente respuesta inmune, tanto celular como humoral, favoreciendo así la generación de linfocitos T y la producción de anticuerpos, ambos específicos para la proteína, confiriendo la protección inmunológica (96, 97). Respecto a las vacunas que utilizan adenovirus como

vector, actualmente se encuentran disponibles las vacunas Convidecia (Cansino), ChAdOx (Oxford-AstraZeneca), Janssen (Johnson and Johnson) y Sputnik V (Instituto Gamaleya). En este tipo de vacunas, genes que codifican antígenos virales son clonados en vectores virales que pueden poseer la capacidad de replicarse. La administración de estas vacunas induce la expresión de los antígenos virales. Dado que el vector viral en sí promueve una respuesta inmune, estas vacunas producen una mayor respuesta contra el patógeno, lo que se refleja en un elevado título de anticuerpos, baja patogenicidad y ausencia de la integración del gen clonado en el genoma del hospedero (98, 99).

Por otra parte, las vacunas basadas en el uso de subunidades proteicas son producidas mediante ingeniería genética, en donde se seleccionan segmentos de antígenos del virus para luego ser clonados en distintas plataformas de cultivos celulares. De esta manera, se obtienen proteínas recombinantes, las cuales pueden ser conjugadas con otras proteínas, lo que aumenta el rango de la respuesta inmune. Dentro de esta categoría se encuentran las vacunas EpiVacCorona, NVX-CoV2373 (Novavax), ZIFIVAC, CIGB-66 (Abdala), COVIran Barekat y COVAX-19 (99, 100).

Finalmente, dentro de las vacunas inactivadas disponibles se encuentran las vacunas BBIBP-CoV (Sinopharm), CoronaVac (Sinovac), Covaxin (Bharat Biotech) y VLA2001 (Instituto Valneva). Estas vacunas se caracterizan por utilizar partículas virales sometidas a distintos tratamientos físicos o químicos a modo de reducir sus efectos patológicos, por lo que la inoculación con este tipo de vacunas no producirá una infección. Una vez en circulación, el patógeno atenuado continuará replicándose y gatillará una respuesta inmune, lo que conferirá protección de largo plazo o de por vida (101). De estas vacunas, destaca la vacuna CoronaVac, la cual fue una de las primeras en utilizarse en el programa de inmunización nacional, y cuyo ensayo clínico multicéntrico de fase 3 desarrollado en el país demostró una tasa de seroconversión del 95,7% en anticuerpos neutralizantes en el grupo etario de 18 a 59, 28 y 42 días después de la vacunación (102).

CONCLUSIÓN

La infección por COVID-19 sigue siendo una enfermedad con alta transmisibilidad, cuya novedad

a inicios del año 2020 llevó a sobrecargar los sistemas de salud de distintos países, causando millones de muertes a la fecha.

Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 son principalmente asintomáticas o con presentación sintomática leve. Esto se debe, en gran parte, al esfuerzo en conjunto entre distintos países, instituciones públicas y privadas, que han llevado a cabo un plan de vacunación a nivel mundial que ha sido determinante en disminuir el número de casos de COVID-19, así como las muertes por dicha infección. Aunque el virus SARS-CoV-2 posea tropismo por distintos tejidos del organismo, se ha caracterizado por causar, principalmente, daño e inflamación pulmonar en los infectados, evidenciándose principalmente en cuadros de neumonía. Sin embargo, la injuria pulmonar y la sobre-activación del sistema inmune fueron determinantes, al inicio de la pandemia, en que gran número de casos derivaran en síndromes de distrés respiratorio y compromiso multisistémico.

Si bien, hoy en día, aún no se cuenta con un tratamiento específico para la infección por COVID-19, el conocimiento de los mecanismos de transmisión, la aplicación de políticas de salud pública y el desarrollo de distintas vacunas han permitido que la letalidad de la pandemia haya disminuido significativamente. Este hecho pone a la luz la efectividad de la vacunación y remarca la importancia que países con menores recursos reciban el apoyo suficiente para implementar programas de vacunación que les permita evitar las complicaciones de esta pandemia.

La experiencia vivida a nivel global en el transcurso de la pandemia del COVID-19 permitió el desarrollo de estrategias para el control de enfermedades infecciosas emergentes, motivando la colaboración médica, científica y técnica en detener una enfermedad nueva en el mundo. Este desarrollo bajo presión deja a la sociedad en mejor posición frente a la posibilidad del surgimiento de un nuevo patógeno que pudiera comprometer la salud pública mundial y fundamenta el continuar las investigaciones básico-aplicadas que mejoren las condiciones de vida de la población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>].
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
3. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2022 [Available from: <https://covid19.who.int>].
4. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27(2).
5. Nuccetelli M, Pieri M, Grelli S, Ciotti M, Miano R, Andreoni M, et al. SARS-CoV-2 infection serology: a useful tool to overcome lockdown? *Cell Death Discov.* 2020;6:38.
6. Iacobucci G. Covid and flu: what do the numbers tell us about morbidity and deaths? *BMJ.* 2021;375:n2514.
7. Olmos C, Stuardo V. Distribución de la COVID-19 y tuberculosis en la Región Metropolitana de Chile: diferentes enfermedades, similares desigualdades. *Revista médica de Chile.* 2020;148:963-9.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
9. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Pandemic Planning Scenarios 2022 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html>].
10. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus.* 2020;12(3):e7423.
11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
12. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol.* 2021;61(3):180-202.
13. Markov PV, Ghafari M, Beer M, Lythgoe K, Simmonds P, Stilianakis NI, et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(6):361-79.
14. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus

Spike Proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3(1):237-61.

15. Mercurio I, Tragni V, Busto F, De Grassi A, Pierri CL. Protein structure analysis of the interactions between SARS-CoV-2 spike protein and the human ACE2 receptor: from conformational changes to novel neutralizing antibodies. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(4):1501-22.

16. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013;503(7477):535-8.

17. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(1):3-20.

18. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, Van Lam van T, Pilgram O, Moulton H, et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci Alliance.* 2020;3(9).

19. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8.

20. Sungnak W, Huang N, Becavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-7.

21. Valyaeva AA, Zharikova AA, Sheval EV. SARS-CoV-2 cellular tropism and direct multiorgan failure in COVID-19 patients: Bioinformatic predictions, experimental observations, and open questions. *Cell Biol Int.* 2023;47(2):308-26.

22. Jones TC, Biele G, Muhlemann B, Veith T, Schneider J, Beheim-Schwarzbach J, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science.* 2021;373(6551).

23. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022;399(10335):1618-24.

24. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect.* 2020;22(9):481-8.

25. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002-9.

26. Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, Rodriguez-Jimenez P, Fernandez-Nieto D, Rodriguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of

COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71-7.

27. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251170.

28. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Urban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11):2221-30.

29. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.

30. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091.

31. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.

32. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.

33. Carod-Artal FJ. [Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved]. *Rev Neurol.* 2021;72(11):384-96.

34. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-9.

35. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21.

36. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertension.* 2020;76(1):51-8.

37. Song JW, Zhang C, Fan X, Meng FP, Xu Z, Xia P, et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1):3410.

38. Fernandez C, Rysa J, Almgren P, Nilsson J, Engstrom G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern*

Med. 2018;284(4):377-87.

39. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2020;12(12):895-908.
40. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res*. 2020;48(7):300060520939746.
41. Zhang X, Zheng J, Zhang L, Liu Y, Chen GP, Zhang HP, et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(1):43-50.
42. Fresan U, Guevara M, Elia F, Albeniz E, Burgui C, Castilla J, et al. Independent Role of Severe Obesity as a Risk Factor for COVID-19 Hospitalization: A Spanish Population-Based Cohort Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(1):29-37.
43. Gao F, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care*. 2020;43(7):e72-e4.
44. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-7.
45. Thorne LG, Reuschl AK, Zuliani-Alvarez L, Whelan MVX, Turner J, Noursadeghi M, et al. SARS-CoV-2 sensing by RIG-I and MDA5 links epithelial infection to macrophage inflammation. *EMBO J*. 2021;40(15):e107826.
46. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(6):439-50.
47. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020;215:108448.
48. Kim YM, Shin EC. Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection. *Exp Mol Med*. 2021;53(5):750-60.
49. Quarleri J, Delpino MV. Type I and III IFN-mediated antiviral actions counteracted by SARS-CoV-2 proteins and host inherited factors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;58:55-65.
50. Mdkhana B, Saheb Sharif-Askari N, Ramakrishnan RK, Goel S, Hamid Q, Halwani R. Nucleic Acid-Sensing Pathways During SARS-CoV-2 Infection: Expectations versus Reality. *J Inflamm Res*. 2021;14:199-216.
51. Stanifer ML, Pervolaraki K, Boulant S. Differential Regulation of Type I and Type III Interferon Signaling. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6).
52. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020.
53. Boudewijns R, Thibaut HJ, Kaptein SJF, Li R, Vergote V, Seldeslachts L, et al. STAT2 signaling restricts viral dissemination but drives severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *Nat Commun*. 2020;11(1):5838.
54. Zheng J, Wong LR, Li K, Verma AK, Ortiz ME, Wohlford-Lenane C, et al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature*. 2021;589(7843):603-7.
55. Wauters E, Van Mol P, Garg AD, Jansen S, Van Herck Y, Vanderbeke L, et al. Discriminating mild from critical COVID-19 by innate and adaptive immune single-cell profiling of bronchoalveolar lavages. *Cell Res*. 2021;31(3):272-90.
56. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):842-4.
57. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463-9.
58. Li S, Jiang L, Li X, Lin F, Wang Y, Li B, et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(12).
59. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020;217(12).
60. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136(10):1169-79.
61. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int*. 2020;98(2):314-22.
62. Mosquera-Sulbaran JA, Pedreanez A, Carrero Y, Callejas D. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Rev Med Virol*. 2021;31(6):e2221.
63. Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA*. 2020;324(13):1279-81.
64. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to eight months after infection. *bioRxiv*. 2020.
65. Anderson EM, Goodwin EC, Verma A, Arevalo CP, Bolton MJ, Weirick ME, et al. Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated

- with protection. medRxiv. 2020.
66. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-501 e15.
67. Tan AT, Linster M, Tan CW, Le Bert N, Chia WN, Kunasegaran K, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep*. 2021;34(6):108728.
68. Schulien I, Kemming J, Oberhardt V, Wild K, Seidel LM, Killmer S, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8(+) T cells. *Nat Med*. 2021;27(1):78-85.
69. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4(+) and CD8(+) T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(11):1336-45.
70. Rydyznski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020;183(4):996-1012 e19.
71. 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;11:1648.
72. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
73. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8.
74. 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.
75. 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.
76. Yap JKY, Moriyama M, Iwasaki A. Inflammasomes and Pyroptosis as Therapeutic Targets for COVID-19. *J Immunol*. 2020;205(2):307-12.
77. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9.
78. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235458.
79. Elbadawy HM, Khattab A, El-Agamy DS, Eltahir HM, Alhaddad A, Aljohani FD, et al. IL-6 at the center of cytokine storm: Circulating inflammation mediators as biomarkers in hospitalized COVID-19 patients. *J Clin Lab Anal*. 2023;37(7):e24881.
80. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43.
81. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-49.
82. Ganter MT, Roux J, Miyazawa B, Howard M, Frank JA, Su G, et al. Interleukin-1beta causes acute lung injury via alphavbeta5 and alphavbeta6 integrin-dependent mechanisms. *Circ Res*. 2008;102(7):804-12.
83. Zhang H, Wang CY, Zhou P, Yue H, Du R. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):324.
84. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):629-32.
85. Yao XH, He ZC, Li TY, Zhang HR, Wang Y, Mou H, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res*. 2020;30(6):541-3.
86. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 25 de enero de 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1.
87. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosa T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(17):1731-43.
88. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature*. 2020;582(7813):469.
89. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgro S, Lucchini A, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care*. 2015;30(6):1390-4.
90. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W,

Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-408.

91. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Moller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med.* 2021;49(3):e219-e34.

92. Kimata M, Watanabe A, Yanagida Y, Kinoshita D, Maekawa S. Safety and Effectiveness of Molnupiravir (LAGEVRIO((R))) Capsules in Japanese Patients with COVID-19: Interim Report of Post-marketing Surveillance in Japan. *Infect Dis Ther.* 2023;12(4):119-36.

93. Ministerio de Salud de Chile. Plan Seguimonos Cuidándonos, Paso a Paso. Ministerio de Salud de Chile, editor2022. 18 p.

94. Ministerio de Salud de Chile. Orientación de manejo de infección por nuevo Coronavirus (COVID-19) en domicilio Fase IV. Ministerio de Salud de Chile, editor2022 2022.

95. Lenharo M. WHO declares end to COVID-19's emergency phase. *Nature.* 2023.

96. Holm MR, Poland GA. Critical aspects of packaging, storage, preparation, and administration of mRNA and adenovirus-vectored COVID-19 vaccines for optimal efficacy. *Vaccine.* 2021;39(3):457-9.

97. Lewis LM, Badkar AV, Cirelli D, Combs R, Lerch TF. The Race to Develop the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine: From the Pharmaceutical Scientists' Perspective. *J Pharm Sci.* 2023;112(3):640-7.

98. Zhang Z, Shen Q, Chang H. Vaccines for COVID-19: A Systematic Review of Immunogenicity, Current Development, and Future Prospects. *Frontiers in Immunology.* 2022;13.

99. Yadav T, Kumar S, Mishra G, Saxena SK. Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2191577.

100. Pecetta S, Kratochvil S, Kato Y, Vadivelu K, Rappuoli R. Immunology and Technology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccines. *Pharmacol Rev.* 2022;74(1):313-39.

101. Fan X, Cao D, Kong L, Zhang X. Cryo-EM analysis of the post-fusion structure of the SARS-CoV spike glycoprotein. *Nat Commun.* 2020;11(1):3618.

102. Bueno SM, Abarca K, Gonzalez PA, Galvez NMS, Soto JA, Duarte LF, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in a Subgroup of Healthy Adults in Chile. *Clin Infect Dis.* 2021.