



ARTÍCULO ESPECIAL

Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas



Alberto García-Salido

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 7 de abril de 2020; aceptado el 23 de abril de 2020

Disponible en Internet el 25 de abril de 2020

PALABRAS CLAVE

Coronavirus;
SARS-CoV-2;
COVID-19;
Inmunidad

KEYWORDS

Coronavirus;
SARS-CoV-2;
COVID-19;
Immunity

Resumen El nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) productor de síndrome respiratorio agudo severo surge en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Genera la denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y ha llevado a la declaración de emergencia de salud pública global a la Organización Mundial de la Salud. Este nuevo virus SARS-CoV-2 podría compartir características y respuesta inmune a las descritas para otros coronavirus. Dada su actividad sobre la vía del interferón y el modo en el que disregula la inmunidad innata, el uso de tratamientos dirigidos a modular o contener esta pueden ser de interés. Se realiza una revisión narrativa de la evidencia actual acerca de la inmunidad sobre coronavirus y su aplicabilidad para SARS-CoV-2. Se describe también la fisiopatogenia y la actividad leucocitaria subyacente, con intención de clarificar la posible utilidad de biomarcadores inflamatorios y el desarrollo de tratamientos personalizados. © 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Narrative review of the immune response against coronavirus: An overview, applicability for SARS-COV-2, and therapeutic implications

Abstract The new coronavirus (SARS-CoV-2) that causes a severe acute respiratory syndrome emerges in Wuhan, China, in December 2019. It produces the aforementioned disease due to coronavirus 2019 (COVID-19), and has led to a declaration of a world public health emergency by the World Health Organisation. This new SARS-CoV-2 virus could share characteristics and an immune response similar to those described for other coronavirus. Given its activity on the interferon pathway, and the manner in which it dysregulates innate immunity, the use of treatments directed at modulating or containing this could be of interest. A narrative review was made of the current evidence about immunity against coronavirus and its applicability

Correo electrónico: citopensis@yahoo.es

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>

1695-4033/© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

to SARS-CoV-2. The physiopathogenesis is also described, along with the underlying leucocyte activity, with the intention of clarifying the possible usefulness of inflammatory biomarkers and the development of personalised treatments.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) productor de síndrome respiratorio agudo severo surge en Wuhan en diciembre de 2019. Genera la denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y ha llevado a la declaración de emergencia de salud pública global a la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. En el momento de redactar este texto se encuentra declarada la pandemia por este virus y se han superado los 185.000 casos confirmados y 19.500 fallecimientos en España².

Hasta el momento actual, se ha descrito que COVID-19 muestra mayor prevalencia y gravedad en varones de edad avanzada y con presencia de comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1 o enfermedades cardiovasculares)³⁻⁵. Se ha teorizado sobre este hecho desde varias perspectivas. Una de ellas es la inmunitaria, que parte de la presunción de una respuesta inadecuada e insuficiente por parte de un individuo con un sistema inmunitario previamente debilitado. Así, respuestas dependientes tanto de la inmunidad innata como adaptativa podrían tener un efecto deletéreo sobre la evolución^{6,7}.

Si bien es cierto que la fisiopatogenia de COVID-19 no se ha descrito completamente, epidemias previas por otros coronavirus podrían sustentar hipótesis de comportamiento o anticipar respuestas inmunes⁶⁻⁸. Así, tanto en el síndrome respiratorio agudo (SARS, producido por SARS-CoV) como el síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS, producido por MERS-CoV) se caracterizaron por acompañarse de respuestas inmunitarias asociadas a cantidades elevadas de citocinas proinflamatorias^{6,9,10}. Ambos cuadros mostraron inflamación pulmonar, daño pulmonar extenso y desarrollo de síndrome de *distress* respiratorio¹¹. También añadieron síndrome activación macrofágica y disregulación inmune^{6,7,12,13}.

En este texto se realiza una revisión narrativa de la literatura existente sobre coronavirus, SARS-CoV-2 y sistema inmunitario. Se realiza una búsqueda estructurada de artículos indexados en Pubmed. Se utilizan los criterios MESH «coronavirus», «immunity» y «cytokines». Dado el escaso número de resultados se aplican los siguientes términos de forma combinada: SARS-CoV2, COVID-19 e «immunity», «therapy» y «prognosis». La búsqueda con artículos publicados se realiza hasta el 6 de abril de 2020. Tras esto se descartan guías clínicas y trabajos en cuyo abstract no se haga referencia a los datos vinculados al objetivo de la revisión. Se incluyen artículos en inglés.

Coronavirus: características y antecedentes

Los coronavirus son virus envueltos, no segmentados, y con ARN monocatenario en un tamaño que varía de 26 a 32 kilobases. Pertenecen a la familia *Coronaviridae* y al orden *Nidovirales*. Se encuentran ampliamente distribuidos en humanos y otros mamíferos. Aunque en la mayoría de los casos las infecciones por coronavirus son leves, las epidemias por SARS-CoV y MERS-CoV causaron una mortalidad de aproximadamente 10.000 casos en las pasadas 2 décadas. La tasa de mortalidad de SARS es del 10% y de MERS de hasta el 37%^{6,9,10}.

El virus SARS-CoV-2 produce de forma generalizada clínica catarral o leve requiriendo hasta en un 15-20% de los enfermos asistencia hospitalaria. Muestra además una elevada transmisibilidad cuya comprensión no se encuentra completamente establecida^{4,5,14,15}. Si es probable su contagio asintomático¹⁶. Esto último deriva del uso de modelos matemáticos aplicados en otros contextos ya demostrados. Así para el SARS-CoV se admite un 5% de contagios por asintomáticos o para influenza H1N1 un 40%⁶. Al tiempo, parece que la contagiosidad de este nuevo virus supera a SARS y MERS actuando esto como evidente facilitador de la pandemia^{17,18}.

Finalmente, dada la similitud del genoma de SARS-CoV-2 con el del SARS, se ha establecido como un probable receptor celular para SARS-CoV-2 la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). En el momento actual se desconoce si este supone el único receptor, siendo probable la existencia de otros. La enzima ACE2 se encuentra en otras especies animales (salvo ratas y ratones)⁹. Esto justificaría primero el contagio de vector animal a humano y, posteriormente, de humano a humano¹⁸.

Transmisión, sistema inmunitario y SARS-CoV-2

El modo primario de infección es la transmisión de persona a persona a través del contacto cercano, que ocurre mediante la pulverización de gotas de individuos infectados a través de su tos o estornudos¹⁷. La enfermedad por SARS-CoV-2 tiene un período de incubación asintomático probable de entre 2 y 14 días durante el cual se podría transmitir el virus¹⁹. La rápida propagación de SARS-CoV-2 se ha producido con un índice de reproducción o R0 básico de 2,2-2,6. Esto significa que en promedio cada individuo tiene el potencial de transmitir la infección a otras 2 o 3 personas^{4,5,9,15,19}.

La respuesta ante infección por coronavirus depende tanto de la disponibilidad de receptores libres ACE2, para lo cual la presencia de formas solubles del mismo podría influir, como de la respuesta de la inmunidad innata puesta en marcha por el huésped. En el caso de las infecciones virales, esta a su vez se encuentra ligada a las respuestas interferón tipo 1 (IFN). Para generar una respuesta antiviral, las células de la inmunidad innata reconocen el virus mediante patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)⁹. Para un virus ARN como el SARS-CoV-2, el ARN genómico viral o los productos intermedios de la replicación viral participan en este fenómeno⁶.

Inmunidad innata frente a SARS-CoV-2

La activación de la vía del IFN limita la replicación viral e induce la posterior respuesta inmune adaptativa. Como se indicó, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 parecen compartir como receptor la ACE2. Este receptor propuesto para SARS-CoV-2 se expresa principalmente en las células alveolares tipo 2 del pulmón²⁰⁻²². Los receptores ACE2 también se encuentran en monocitos, macrófagos o células endoteliales habiéndose descrito también neurotropismo por SARS-CoV-2²³. Los macrófagos, tras verse infectados, realizan presentación de antígenos a las células T. Este proceso, en el que se añade la presencia de PAMP derivados de virus, conduce a la activación y diferenciación de células T, incluida la producción de citocinas asociadas con los diferentes subconjuntos de células T^{6,9}.

En el caso de SARS-CoV y MERS-CoV, destaca su capacidad para suprimir la respuesta a la infección viral. Ambos coronavirus implementan múltiples estrategias para interferir con la señalización que conduce a la producción de IFN. Dichas estrategias de amortiguación se encuentran estrechamente asociadas a la gravedad de la enfermedad. En los casos graves o letales de infección por SARS-CoV o MERS-CoV, se observó una mayor afluencia de neutrófilos y monocitos-macrófagos al territorio pulmonar. En ambos casos, pivotaba sobre este hecho el daño respiratorio. Se especuló que en la infección por SARS-CoV o MERS-CoV, el retraso en la respuesta IFN tipo 1 comprometía el control de la replicación viral. Esto provocaba la citada afluencia de neutrófilos y monocitos-macrófagos⁹. El aumento y activación persistente de estas células derivaría en daño pulmonar, incluida la neumonía o el síndrome de dificultad respiratoria aguda. En la infección por SARS-CoV-2, sería esperable un escenario similar con un grado variable de interferencia inmune. La transmisión del virus desde individuos asintomáticos podría estar motivada por una respuesta retardada de la inmunidad innata¹⁸.

Papel de linfocitos T en la inflamación por coronavirus

En la respuesta inmune a coronavirus, como se ha dicho, el papel de los linfocitos T es predominante. Este aspecto se hizo evidente en el estudio de la patogenia por MERS-CoV. En el caso de este virus los linfocitos CD4+ eran más susceptibles a la infección y su daño condicionaba una peor evolución. Dicha susceptibilidad se observó también en el caso de SARS-CoV⁹. En este caso la depleción de CD4+ se

traducía en un menor reclutamiento de linfocitos en territorio pulmonar, lo que condicionaba una importante neumonitis intersticial con un menor aclaramiento del virus²⁴. A consecuencia de esta disregulación, los linfocitos T CD4+ presentes generaban un aumento de citocinas que se traducía en un cúmulo de monocitos y neutrófilos que activaban a su vez otras cascadas inflamatorias mediante la síntesis de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β y MCP-1)⁷.

Mecanismos de evasión inmunitaria

Los coronavirus están particularmente adaptados para evadir la detección inmune. Durante las distintas epidemias de SARS-CoV y MERS-CoV este hecho fue muy estudiado. La interferencia en el reconocimiento de interferón, el *cross-talking* intercelular y la señalización intracelular suponen los 3 modos fundamentales para lograr evadir la actividad inmunitaria⁶.

Desde la perspectiva leucocitaria, los coronavirus infectan de forma primaria a macrófagos. Estos presentan los antígenos sobre las células T, lo que provoca su activación y la producción de citocinas asociadas a los diferentes subtipos de estos (destacando el tipo Th17). Posteriormente estas citocinas amplificarán la respuesta inmune⁹.

Como se ha indicado, la producción de IFN tipo 1 es de gran importancia con intención de optimizar la liberación de proteínas antivirales, promover la fagocitosis por macrófagos y facilitar la protección de células no infectadas. Las proteínas accesorias de los coronavirus pueden interferir la señalización vía PAMP de los receptores de tipo toll (*toll-like receptors* o TLR) durante la replicación para evitar así la activación⁹.

Dicha interferencia deriva en 2 hechos. Por un lado, se facilita la persistencia viral. Por otro, se genera un efecto negativo en células *natural killer* (NK) o macrófagos y se altera la activación de las células T CD8+. La respuesta innata se ve disregulada. Ambos fenómenos en conjunto se pueden acompañar de una producción inadecuada de citocinas condicionando un contexto proinflamatorio¹⁸. De este modo la síntesis de IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, factor de necrosis tumoral beta (TNF- β) y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) provoca el reclutamiento de linfocitos y leucocitos en el lugar de infección, lo que dinamizaría el cuadro respiratorio^{3,9,25,26}.

Patrón de respuesta inmune a coronavirus SARS-CoV-2, conocimiento actual

Según los datos publicados hasta el momento, una mayoría de pacientes con COVID-19 y necesidad de ingreso hospitalario mostraron linfopenia¹⁸. Esto se justificaría, como se ha explicado, por la migración a territorio pulmonar de linfocitos T. Al tiempo, las imágenes descritas en las radiografías de tórax y las tomografías pulmonares como neumonía bilateral con imágenes en vidrio esmerilado constituirían la expresión clínica de esto^{11,26}. Dicha migración linfocitaria, acompañada de forma fundamental por macrófagos, provocaría un daño intersticial que a su vez repercutiría sobre el intercambio gaseoso y comprometería la oxigenación del paciente. Hipoxemia y disnea son 2 datos prevalentes en

COVID-19. El observado síndrome de *distress* respiratorio sería el reflejo último de esto²⁶.

En relación con las poblaciones leucocitarias, y dada la linfopenia, se ha propuesto el ratio neutrófilo-linfocito como un posible marcador de evolución. Cuanto mayor sea este, más riesgo de empeoramiento. El descenso relativo de linfocitos sería un marcador indirecto de la inflamación pulmonar subyacente^{3,16,27}.

En trabajos ya publicados en pacientes COVID-19 hospitalizados con mala evolución, se han descrito niveles de citocinas aumentados. Así se describe elevación de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF α ²⁸. Estos hallazgos se alinean con lo visto en las epidemias de SARS y MERS. En ambas tanto la linfopenia como la denominada «tormenta de citocinas» fueron fundamentales en la patogénesis. También se ha descrito un aumento de dímero D, troponina I, IL-6 en suero y de proteína C reactiva^{3,5,7,9,14}. En relación con la IL-6, esta es producida por macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Como se ha indicado con anterioridad, tanto células T como macrófagos tienen un papel fundamental en la instauración de la inmunidad innata frente a coronavirus. La expresión exacerbada de IL-6 no solo condiciona un estado proinflamatorio. Al tiempo indica una activación de aquellas poblaciones que la producen, como son los macrófagos. Se han descrito, tanto en el caso de MERS-CoV como SARS-CoV, fenómenos de activación macrófaga^{6,9}. Dicha situación, dados los datos disponibles hasta el momento, podría tener también importancia en el pronóstico y respuesta a la infección por SARS-CoV-2³.

Desde un punto de vista histopatológico, y como consecuencia de lo comentado, serían esperables en COVID-19 cambios semejantes a los observados en la epidemia por SARS-CoV²⁹. Así los pulmones de pacientes afectados mostraron tanto respuestas inflamatorias inespecíficas como edema e infiltración celular^{11,26}. Se añadía a esto: descamación severa de células epiteliales alveolares, ensanchamiento septal alveolar, daño a los tabiques alveolares e infiltración del espacio alveolar. Dicha inflamación conducía con posterioridad a necrosis, infiltración e hiperplasia^{13,28}.

Tratamientos

En el momento actual el tratamiento de COVID-19 se basa eminentemente en el control de los síntomas y el abordaje respiratorio acorde a las necesidades del paciente³⁰. En determinados pacientes, como son aquellos con factores de riesgo o mala evolución, se plantea el uso empírico de diversos fármacos dirigidos tanto contra el virus como para condicionar una respuesta inmunitaria disregulada. Se realiza a continuación una breve descripción de todos ellos.

Lopinavir/ritonavir

El uso de ambos antivirales se plantea en COVID-19 como resultado de su anterior utilidad frente a SARS-CoV y MERS-CoV. No existe evidencia actual que sustente su uso y los primeros trabajos realizados indican que puede no tener influencia sobre la mortalidad de estos pacientes³¹.

Remdesivir

Este fármaco posee actividad antiviral frente a un número amplio de virus ARN, entre los que se incluyen SARS-CoV y MERS-CoV^{6,9,32}. En el momento actual se estudia su utilidad terapéutica frente al Ébola. Su efecto y utilidad frente a SARS-CoV-2 se encuentra en estudio³².

Hidroxicloroquina

La posible utilidad de la hidroxicloroquina (HQ) frente a coronavirus ya fue descrita en la epidemia por SARS-CoV. Dicha molécula alcaliniza el medio dificultando la acción del fagolisosoma viral y, por lo tanto, enlentece o dificulta la replicación de coronavirus. Recientemente se ha demostrado su utilidad *in vitro* contra el SARS-CoV-2³³. Dicha utilidad aún no dispone de evidencia clínica siendo por lo tanto su uso empírico³⁴. Se debe prestar atención a los posibles efectos secundarios, ya sea en administración individual o en combinación con otros fármacos^{33,35}.

Macrólidos

Se atribuye a este grupo de antibióticos cierto perfil inmunomodulador. De este modo parece que poseen cierto papel sobre la acción de neutrófilos o la liberación de citocinas como IL-8. Se ha visto demostrada su posible utilidad en neumonías virales y, por extensión, se ha planteado como tratamiento adyuvante ante COVID-19. No existe aún evidencia que confirme que su uso individual o en combinación con HQ permita una mejor evolución³⁵.

Interferón alfa y beta

El uso de interferón en el contexto de infección por coronavirus tiene como principal objetivo mitigar la posible disrupción que en esta vía de respuesta innata produce el virus. Bajo este mismo criterio se utilizó en anteriores epidemias por coronavirus ofreciendo resultados controvertidos.

Corticoides

El uso de corticoterapia en el paciente con COVID-19 resulta discutido. Por un lado, se obtiene de su aplicación un efecto inmunosupresor que ante una disregulación inmune proinflamatoria pudiera ser útil^{29,36}. Por otro lado, estos fármacos incrementan y perpetúan la linfopenia pudiendo interferir en una respuesta dirigida a aclarar la presencia viral. En la enfermedad respiratoria provocada por SARS-CoV su uso no aportó beneficios e incluso se asoció a una mayor persistencia de la viremia (tabla 1).

Las recomendaciones realizadas por los clínicos que atendieron COVID-19 en Wuhan pivotan sobre 5 claves: (1) Se debe valorar cuidadosamente el beneficio/riesgo de su uso. (2) Se deben considerar sobre todo en pacientes críticos. (3) En pacientes con hipoxemia debida a enfermedades subyacentes o con tratamiento con corticoides de forma regular debe considerarse su uso. (4) Las dosis deben ser bajas o moderadas ($\leq 0,5-1$ mg/kg por día de

Tabla 1 Descripción de la actividad, efectos secundarios y evidencia sobre el uso de las principales opciones terapéuticas planteadas para COVID19. En relación con la evidencia no existen series pediátricas, de este modo lo que se indica se refiere a población adulta

	Actividad	Efectos secundarios	Evidencia en el momento de redactar este texto sobre su utilidad en COVID-19
Lopinavir/ritonavir	Tratamiento para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Demostrada actividad <i>in vitro</i> frente a coronavirus mediante la inhibición de proteasa similar a la 3-quimotripsina	Molestias digestivas, náuseas, vómitos, diarrea. Puede provocar pancreatitis, afectación hepática y alteraciones de la conducción cardíaca	Casos clínicos aislados y retrospectivos de pocos pacientes. No evidencia clínica establecida. Uso compasivo en pacientes pediátricos
Remdesivir	Tratamiento con actividad frente a virus ARN del género <i>Coronaviridae</i> y <i>Flaviviridae</i> . Fármaco análogo de nucleótido que podría tener actividad frente a SARS-COV-2. Interrumpiría la replicación viral	Aumento de transaminasas y daño renal	Ensayos clínicos en desarrollo. Se ha demostrado adecuada tolerancia sin poderse anticipar efecto sobre evolución y pronóstico. Uso compasivo en pacientes pediátricos
Hidroxicloroquina	Bloquearía la entrada del virus inhibiendo la glicosilación del receptor de la célula huésped, la proteólisis y la acidificación necesaria para el paso al interior celular. También mostraría efecto inmunomodulador mediante la atenuación de la producción de citocinas, la autofagia y la actividad de los lisosomas de la célula huésped	Son comunes el dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos Puede producir efectos secundarios graves como daño cardiovascular, prolongación del QTc, daño hematológico (hemólisis en caso de déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa), hipoglucemia, toxicidad en retina, alteraciones neuropsiquiátricas y sobre el sistema nervioso central	No existe evidencia clínica de calidad para COVID-19. Series de pocos casos. En el momento actual se desarrollan ensayos clínicos
Macrólidos (azitromicina)	Actividad inmunomoduladora. Según diversos modelos, inhiben la producción y secreción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α)	Trombocitopenia, episodios transitorios de neutropenia leve, trastornos psiquiátricos, mareo/vértigo, convulsiones, cefalea, somnolencia, alteraciones de la audición, palpitaciones, arritmias (taquicardia ventricular), prurito, erupción, fotosensibilidad, edema, urticaria y angioedema Se debe descartar hipocaliemia e hipomagnesemia dado que produce alteración de la conducción cardíaca. Descartar alteraciones del QTc sobre todo si se administra en conjunto con otros fármacos	No existe evidencia de su beneficio en COVID-19 para su uso solitario o en combinación con hidroxicloroquina. Casos clínicos o series de pocos casos

Tabla 1 (continuación)

	Actividad	Efectos secundarios	Evidencia en el momento de redactar este texto sobre su utilidad en COVID-19
Interferón alfa y beta	Citocinas participantes en la comunicación entre células blancas. Facilitan y dinamizan tanto la respuesta inmune innata como el inicio de la adaptativa	Síndrome pseudogripal, cefalea, mialgias y alteración del apetito. De forma tardía alteraciones hematológicas	Se administran generalmente de forma conjunta con antivirales. No existe evidencia de su beneficio en COVID-19 y su uso debe individualizarse
Corticoides	Disminución de la respuesta inflamatoria. Los efectos vinculados a este hecho pueden enlentecer el aclaramiento viral o facilitar coinfecciones	Alteraciones iónicas, disminución del recuento de leucocitos, hipertensión arterial, trastornos del comportamiento, infecciones secundarias, afectación del eje corticosuprarrenal o hemorragias gastrointestinales	No existe evidencia de beneficio de su uso. Su aplicación debe ser individualizada
Tocilizumab	Anticuerpo dirigido contra IL-6. Esta interleucina se describe como clave en el patrón inflamatorio descrito en los primeros pacientes publicados de series chinas	Inmunodepresión y aparición de infecciones secundarias. Alteraciones hematológicas, hepatotoxicidad, perforación gastrointestinal y reacciones de hipersensibilidad	Casos clínicos aislados y series cortas de pacientes sin grupos comparativos o control. Se están desarrollando ensayos clínicos
Suero de convaleciente	Anticuerpos de pacientes recuperados. Su administración facilitaría el aclaramiento viral	Reacciones alérgicas y anafilaxia. Síndrome de fuga capilar	Uso individualizado. Se han descrito series cortas de casos

metilprednisolona o equivalente), y (5) la duración debe ser corta (≤ 7 días)³⁷.

Tocilizumab

Como se ha comentado, la síntesis de IL-6 por parte de macrófagos y linfocitos T forma parte de la respuesta inmunitaria realizada frente a SARS-CoV-2. En el caso de mostrar evolución tórpida o empeoramiento clínico, parece frecuente objetivarse un valor elevado de esta citocina en el torrente sanguíneo. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6. Su uso podría frenar la activación inmunitaria subyacente siendo por lo tanto una opción terapéutica en pacientes con crítica o mala evolución. En el caso de no disponer de la determinación de esta molécula, se puede utilizar como biomarcador la ferritina^{12,18,30,36}. En el momento actual la ferritina posee una sensibilidad y especificidad adecuada como herramienta de diagnóstico y seguimiento del síndrome de activación macrofágica²⁸.

Suero de convaleciente

Planteado su uso en epidemias previas por SARS-CoV y MERS-CoV, en el momento actual existen pocos datos acerca de su

beneficio. Solo un trabajo sobre 5 pacientes parece ofrecer resultados. Debe ser valorado su uso con precaución dado que el mismo puede no estar exento de riesgos³⁸.

En conclusión, SARS-CoV-2 podría compartir características y respuesta inmune semejantes a las mostradas por otros coronavirus con anterioridad. Dada su actividad sobre la vía del interferón y el modo en el que disrega la inmunidad innata, el uso de tratamientos dirigidos a modular o contener esta pueden ser de interés. El conocimiento de la fisiopatología subyacente o la determinación de determinados biomarcadores (linfocitos o niveles de IL-6) podrían ser una herramienta útil para anticipar la evolución y practicar un tratamiento dirigido y personalizado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todo el personal sanitario que en esta terrible situación está aportando y ayudando. A todos los que con muy poco hacen mucho más que demasiado. A los pacientes y sus familias.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>.

Bibliografía

- Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol.* 2020;58:e00187-20.
- Situación de COVID-19 en España, Ministerio de Sanidad. 2020 [consultado 5 Abr 2020]. Disponible en: <https://covid19.isciii.es/>
- Mizumoto K, Chowell G. Estimating risk for death from 2019 novel coronavirus disease, China. *Emerg Infect Dis.* 2020;26.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020.
- 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;395:1054-62.
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38:1-9.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020.
- Fowler R, Hayden FG, Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Intensive Care Med.* 2020;395:e35-6.
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92:424-32.
- Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol.* 2020.
- Harcourt J, Tamin A, Lu X, Kamili S, Sakthivel SK, Murray J, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from Patient with 2019 Novel Coronavirus Disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020;26.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020.
- 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.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020;368:m606.
- Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* 2020;46:315-28.
- Prem K, Liu Y, Russell TW, Kucharski AJ, Eggo RM, Davies N, et al., Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases C-WG. The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2020.
- 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;7:11.
- Wang L, Gao YH, Lou LL, Zhang GJ. The clinical dynamics of 18 cases of COVID-19 outside of Wuhan, China. *Eur Respir J.* 2020;55:2000398.
- Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020.
- Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond).* 2020;134:543-5.
- Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol.* 2020.
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:995-8.
- Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res.* 2020;177:104759.
- 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.
- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology.* 2020, 200823.
- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy Italy: Early experience and forecast during an Emergency Response. *JAMA.* 2020.
- Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:761-70.
- 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;8:420-2.
- Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Crit Care.* 2020;24:91.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
- Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PI, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105933.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269-71.
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105949.
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:400-2.
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395:683-4.
- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020.