

## Asociación entre marcadores inmunológicos y severidad de la infección por SARS-COV-2

*Association Between Immunological Markers and severity of SARS-COV-2 Infection*



Jesús Carlos Briones Garduño+, Guadalupe Mercedes Lucía Guerrero Avendaño+, Raúl Serrano Loyola+, Leticia De Anda Aguilar+, Ángel Augusto Pérez Calatayud+, Olga Martha Rodríguez Piñeiro+, Jorge Zamora Domínguez+, Arturo Cérbulo Vázquez+, Berenice Zavala Barrios+, Araceli Sevilla Cano+, Manuel Antonio Díaz de León Ponce°, Armando Alberto Moreno Santillán\*, Leidy Marcela Martínez Adame\*, Carlos Gabriel Briones Vega<sup>‡</sup>, Raúl Carrillo Esper<sup>°</sup>

### Resumen

**Objetivo.** Documentar la asociación entre marcadores los inmunológicos CD3+, CD4+, CD8+ e IgG con la severidad de la infección por SARS-CoV-2.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo, en donde se incluyó a 91 pacientes adultos con diagnóstico de infección por COVID-19. Se clasificaron en leve, moderado y grave, y se determinaron niveles de leucocitos, CD3+, CD4+, CD8+, índice CD4+/CD8+ e IgG en el momento de su ingreso. Se emplearon las pruebas de Kruskal Wallis y Chi cuadrada de Pearson para establecer la diferencia de los niveles de dichos marcadores entre los grupos de estudio y la asociación con la severidad de la infección, respectivamente.

**Resultados.** Al comparar los marcadores inmunológicos entre los grupos de estudio, se observó una disminución significativa ( $p < 0.001$ ) de los niveles de CD3+, CD4+ y CD8+ en aquellos pacientes con grave. Además, se encontró mayor riesgo para infección grave en pacientes con niveles de CD3+ < 854 cel/mL (OR 8.14, IC95%: 2.73 a 24.3), de CD4+ < 372 cel/ml (OR 5.88, IC95%: 2.24 a 15.4) y de CD8+ < 217 cel/mL (OR 8.68, IC 95%: 3.04 a 24.7).

**Conclusión.** En pacientes con COVID-19 severo existe una disminución significativa de la cantidad de CD3+, CD4+ y CD8+, así como una elevación del índice CD4+/CD8+, por lo que la medición de estos marcadores inmunológicos se vislumbran como una posible herramienta adicional para establecer el riesgo de la severidad de la infección por SARS-CoV-2, sin embargo aún quedan pendientes muchos puntos a analizar y revisar con respecto a sus mediciones para poder tenerlos de forma categórica como marcadores pronósticos de gravedad para esta entidad.

**Palabras clave.** CD3+, CD4+, CD8+, COVID-19, linfocitos.

+ Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

\* Hospital Ángeles Metropolitano.

‡ Instituto Ingenu México.

° Academia Mexicana de Cirugía y Nacional de Medicina de México

### Citar como:

Briones Garduño JC, Guerrero Avendaño GML, Serrano Loyola R, De Anda Aguilar L, Pérez Calatayud AA, Rodríguez Piñeiro OM, Zamora Domínguez J, Cérbulo Vázquez A, Zavala Barrios B, Sevilla Cano A, Díaz de León Ponce MA, Moreno Santillán AA, Martínez Adame LM, Briones Vega CG, Carrillo Esper R. Asociación entre marcadores inmunológicos y severidad de la infección por SARS-COV-2 Rev CONAMED 2024; 29 (Supl. 1): s421-s428.

### Conflicto de intereses:

"Los autores declaran no tener intereses personales, comerciales, financieros o económicos directos o indirectos, ni conflictos de interés de cualquier índole que pudieran representar un sesgo para la información presentada en este artículo".

**Financiamiento:** no existió financiamiento.

## ANTECEDENTES

En diciembre de 2019, la provincia China de Wuhan, se convirtió en el epicentro de una enfermedad emergente que, con el paso de los días fue captando la atención y preocupación mundial dada su alta contagiosidad y mortalidad.<sup>1</sup> El 7 de enero de 2020, las autoridades sanitarias chinas identificaron al agente causante, un virus RNA que sería conocido como SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19.<sup>2</sup> Esta enfermedad declarada emergencia de Salud Pública el 30 de enero de 2020, se ha expandido a más de 200 países del mundo y ha causado más de 260,000,000 casos de contagio y más de 5,300,000 defunciones a nivel mundial.<sup>3</sup> En México se han reportado más de 7,633,355 casos y 334,336 defunciones al momento de la redacción del presente manuscrito, bajo la información reportada por el Gobierno de México, por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).<sup>4</sup>

Aunque se conoce relativamente poco de la respuesta inmune de los individuos ante la infección por COVID-19, se sabe que cuando el SARS-CoV-2 ingresa al cuerpo el sistema inmune inicia una respuesta contra el virus, que se caracteriza por la liberación de citocinas, quimocinas y en la activación de mecanismos como la apoptosis o la inhibición funcional por parte de las células inmunológicas.<sup>5,6</sup>

En este proceso, la respuesta inmune adaptativa, especialmente de las células T, tienen un papel fundamental.<sup>7</sup> Las moléculas de superficie celular de CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ y CD59+ marcan a los linfocitos T-helper (CD3+ y CD4+), células T citotóxicas (CD3+ y CD8+), células B (CD19+) y Natural Killers (CD16+ y CD56+).<sup>8</sup> Este conjunto acciones celulares es responsable de la respuesta inmunológica humoral y citotóxica contra la infección viral.<sup>8,9</sup>

La viremia afecta los órganos con receptores de ECA-2, por lo que suele comportarse como una enfermedad sistémica, generando una reacción inflamatoria en diversos órganos y sistemas como el respiratorio, gastrointestinal, cardiovascular, neurológico, hematopoyético e inmune.<sup>10</sup> En el curso de esta reacción inflamatoria puede presentarse la tormenta de citocinas, que es causada por una respuesta proinflamatoria excesiva y que se cree tiene un papel fundamental en la severidad y mortalidad de la infección por COVID-19.<sup>11,12</sup> Junto con la activación de la respuesta inflamatoria suele presentarse linfopenia, la cual puede deberse a un

efecto letal directo del SARS-CoV-2, en los receptores ECA-2 de los leucocitos, así como por la liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) e interleucina 6 (IL-6), que podrían inducir apoptosis de leucocitos.<sup>13,14</sup> Estudios recientes ha documentado que la cantidad de células T y las Natural Killers (NK), disminuyen significativamente en casos severos de COVID-19.<sup>15-17</sup> De hecho, Zheng y colaboradores observaron que la disminución de células T en sangre periférica puede predecir la progresión de la enfermedad por COVID-19.<sup>17</sup>

No se ha esclarecido si el papel de las células T, es de ayuda o perjudicial ante la infección por COVID-19, así como si su respuesta es subóptima, disfuncional o excesiva, especialmente en pacientes graves, por lo que el objetivo del presente estudio fue el buscar y confirmar si existía asociación entre marcadores inmunológicos, como subpoblaciones de linfocitos (CD3+, CD4+ y CD8+) e inmunoglobulina G, con la severidad de la infección por COVID-19. Esto podrá contribuir a caracterizar la respuesta inmune del huésped contra el SARS-CoV-2, especialmente en pacientes graves, lo que ayudaría a detallar la inmunopatología de dicha infección, así como a establecer estrategias terapéuticas más adecuadas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo, en donde se incluyeron 91 casos consecutivos de adultos con diagnóstico de infección por COVID-19, confirmada por PCR de hisopado nasofaríngeo, y que fueron atendidos en el Hospital General de México entre el 01 de mayo y 30 de septiembre de 2020. Los pacientes se clasificaron según su gravedad en infección leve, moderada y grave, según el requerimiento de oxígeno a su ingreso o la presencia o ausencia de disfunción orgánica.<sup>18</sup> Es decir, los pacientes clasificados como leves no requirieron oxígeno suplementario y fueron manejados de modo ambulatorio, los que a su ingreso presentaron datos de desaturación y/o insuficiencia respiratoria; y se les indicó oxígeno suplementario por puntas nasales, o mascarilla facial de alto flujo se clasificaron como infección moderada y fueron hospitalizados en el servicio de Neumología, finalmente, los que requirieron apoyo ventilatorio invasivo o presentaron falla orgánica

múltiple, se clasificaron como graves y se ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En este punto es menester tener presente que la población mundial aun no contaba con vacunación alguna todavía.

A todos los pacientes se les determinaron niveles de leucocitos, CD3+, CD4+, CD8+ e IgG en el momento de su ingreso, estos niveles se midieron mediante citometría de flujo y electroluminiscencia respectivamente. Se excluyeron del estudio los pacientes con inmunosupresión de cualquier tipo o neoplasia activa o cáncer activo.

Los datos de los pacientes fueron capturados en una hoja de cálculo de Excel, y para el análisis univariado, las variables cuantitativas se presentan en medidas de tendencia central y dispersión, según su tipo de distribución, y las variables cualitativas en porcentajes. Para el análisis estadístico bivariado se emplearon las pruebas estadísticas de Kruskal Wallis y de Chi cuadrada de Pearson. Para todas las pruebas se consideró como significancia estadística a aquellos valores de  $p \leq 0.05$ . Se empleó el software estadístico R Studio versión 4.1.0 © 2009-2021.

El presente estudio, fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación del Hospital General de México y en apego a la Ley General de Salud en materia de Investigación fue catalogado con “riesgo menor al mínimo”, por realizarse solamente con base en la revisión de archivos documentales. No se divulgó información personal de ningún paciente durante la realización del presente estudio.

## RESULTADOS

De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión se estudiaron 91 casos confirmados de COVID-19, y se clasificaron en infección leve 39 (42.8%), moderada 23 (25.2%) y grave 29 (31.8%). Los pacientes con infección leve fueron manejados de modo ambulatorio, los que tuvieron infección moderada fueron ingresado a piso de hospital y los graves fueron atendidos en la UCI mediante soporte ventilatorio invasivo, u oxígeno suplementario de acuerdo con la condición de cada paciente.

Se registraron tres defunciones (3.3%), en el grupo de estudio. Las características generales de la población de estudio se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Características basales de la población de estudio.

Variable	n(%)	Variable	Mediana (RIQ)
Sexo femenino	45 (49.4)	Edad, años	52.1 (18.5)
Gravedad		Leucocitos / $\mu$ l	8,104 (8,265)
• Leve	39 (42.8)	CD3+ / $\mu$ l	838 (739)
• Moderado	23 (25.2)	CD4+ / $\mu$ l	481 (402)
• Grave	29 (31.8)	CD8+/ $\mu$ l	254 (289)
Presencia de síntomas	57 (62.6)	CD4+/CD8+	1.58 (1.20)
Defunciones	3 (3.3)	IgG	4.54 (5.28)

Para establecer la existencia de diferencias significativas entre los pacientes según su gravedad (leve, moderado o severo), y los niveles de los marcadores inmunológicos, se empleó la prueba de

Kruskal Wallis. Los resultados fueron significativos al comparar los grupos de estudio entre los valores de leucocitos, CD3+, CD4+, CD8+ e IgG. Tabla 2

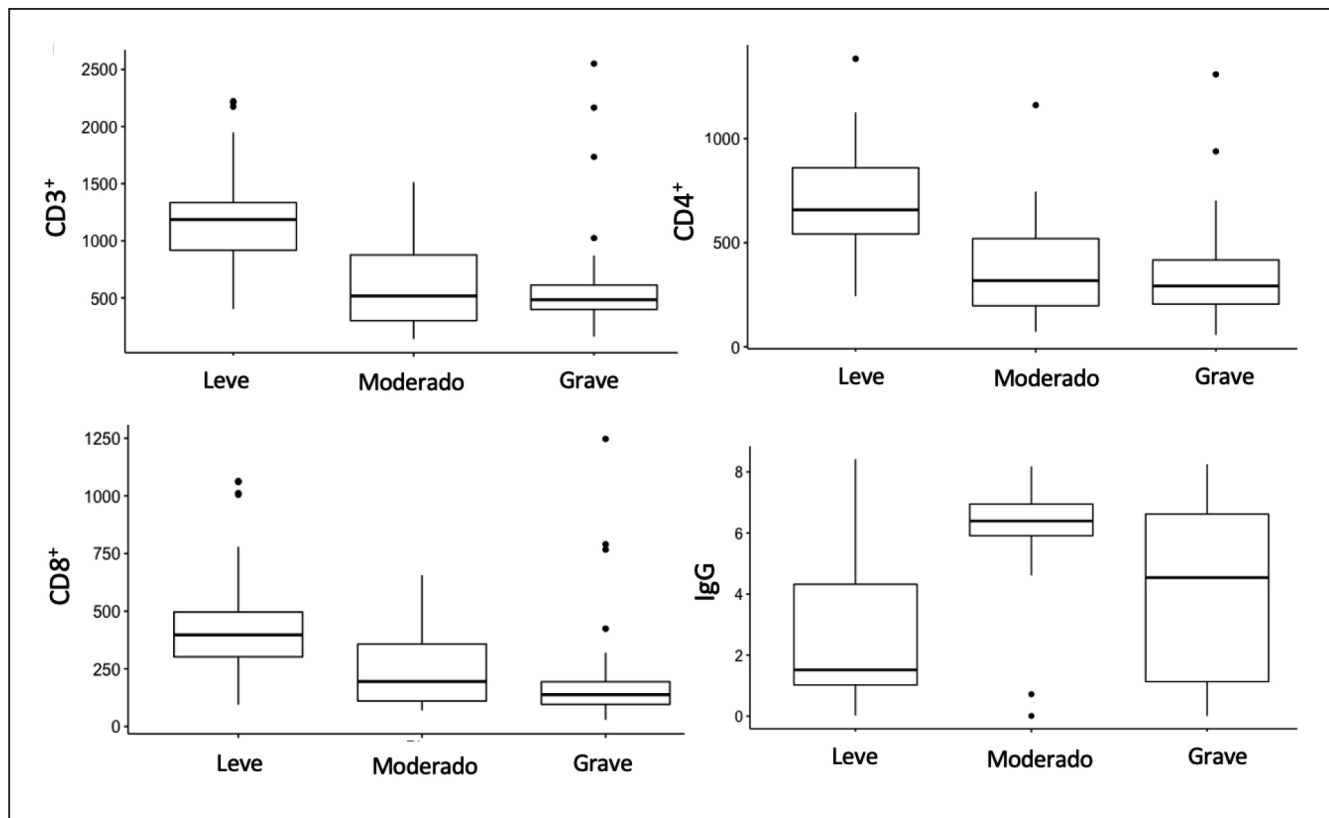
**Tabla 2:** Análisis de las diferencias entre los grupos de estudio (gravedad de infección) y los marcadores inmunológicos.

	Leve n=39 Mediana (RIQ)	Moderado n=23 Mediana (RIQ)	Grave n= 29 Mediana (RIQ)	p*
Leucocitos /µL	5,700 (1,257)	10,700 (7,700)	16,400 (6,100)	< .001
CD3+/µl	1,186 (417)	517 (576)	484 (213)	< .001
CD4+/µl	658 (318)	318 (323)	292 (212)	< .001
CD8+/µl	397 (194)	195 (247)	138 (98)	< .001
CD4+/CD8+	1.58 (1.31)	1.37 (0.96)	2.20 (1.09)	0.069
IgG	1.52 (3.30)	6.39 (4.54)	4.54 (5.49)	< .001

\*Kruskal Wallis

Para establecer entre que grupos se ubican las diferencias que indica la prueba de Kruskal Wallis, se empleó la comparación pareada de Dwass-Steel-Critchlow. Respecto a los leucocitos, CD3+, CD4+ y CD8+ se observaron diferencias significativas (p<0.001), al comparar los niveles de los marcadores entre pacientes con infección leve y moderada, así como entre aquellos con infección leve y grave.

En lo que corresponde a la IgG, solo se observó diferencia significativa (p<0.001) entre pacientes con infección leve y moderada. Al comparar la relación CD4+/CD8+ entre los grupos, no se observaron valores significativos. La representación de las comparaciones, empleando Boxplot, se presenta en el Gráfico 1.



**Gráfico 1.** Representación de las comparaciones entre los grupos de estudio y los valores de los principales marcadores inmunológicos.

Para establecer la relación entre gravedad por SARS-CoV-2, y los marcadores inmunológicos se empleó la prueba estadística de Chi cuadrada de Pearson, por lo que la población de estudio se dividió en grave y no grave, incluyendo a los pacientes con infección leve y moderada como no graves. Además,

se establecieron puntos de cohorte basados en referencias de normalidad en las variables independientes,  $10 \times 10^3/\text{mcl}$  para leucocitos,  $854/\mu\text{l}$  para  $\text{CD3}^+$ ,  $372/\mu\text{l}$  para  $\text{CD4}^+$ ,  $217/\mu\text{l}$  para  $\text{CD8}^+$ , 1.5 para  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  y 1.4 para IgG. Los resultados del análisis se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3:** Relación entre gravedad por SARS-CoV-2 y marcadores inmunológicos.

Variable	No graves	Graves	OR*	IC 95%
Leucocitos $>10 \times 10^3 /\text{ul}$	13	29	3.23	2.06 a 8.08
$\text{CD3}^* < 854/\text{ul}$	23	23	8.14	2.73 a 24.3
$\text{CD4}^* < 372/\text{ul}$	17	20	5.88	2.24 a 15.4
$\text{CD8}^* < 217/\text{ul}$	19	23	8.68	3.04 a 24.7
$\text{CD4}^*/\text{CD8}^* > 1.5$	31	21	2.63	1.01 a 6.82
$\text{IgG} > 1.4$	44	29	0.91	0.34 a 2.37

\*Prueba Chi cuadrada de Pearson.

## DISCUSIÓN

Si bien el papel de los linfocitos T en la gravedad y progresión del COVID-19, no se ha comprendido del todo, diversos estudios han reportado una correlación entre la severidad de la infección por COVID-19, y la disminución de la cantidad de linfocitos T. En este sentido Liu y Li, y sus respectivos colaboradores observaron una disminución significativa de niveles de linfocitos CD3+, CD4+ y CD8+ en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2, resultados que son compatibles con nuestros hallazgos.<sup>6,19</sup> Diao y colaboradores buscaron la correlación entre la cantidad de CD4+ y CD8+ y la gravedad de pacientes con COVID-19, reportando que en pacientes que requirieron atención en la UCI los niveles de CD4+ y CD8+ observados fueron menores de 400 y 300/ $\mu$ l respectivamente, y dichos valores correlacionaron negativamente con la sobrevivencia de los pacientes.<sup>20</sup> Resultado similar al encontrado en nuestra investigación en donde observamos mayor riesgo de enfermedad grave cuando los niveles de CD4+ y CD8+ observados fueron menores de 372 y 217/ $\mu$ l respectivamente.

La disminución de leucocitos T, podría explicarse con base en lo reportado por Pearlman y colaboradores quienes postulan que el SARS-CoV-2, como otros coronavirus, infecta directamente los macrófagos y las células T, generando su destrucción posterior, lo que representa un mecanismo clave en el proceso de la progresión de la infección.<sup>21</sup> La disminución de los niveles de CD8+ en enfermedad grave podría explicarse con base en los hallazgos de altas concentraciones de receptores inhibidores como PD1, TIM3, LAG3, CTLA4, NKG2A y CD39, así como de la disminución de la producción de citocinas.<sup>17,22</sup> similar a los estudios de los linfocitos T CD8, existe evidencia que establece la disminución de CD4 en pacientes con COVID-19 grave, y según reportes de casos, la activación de CD8 puede ser mayor que la de CD4.<sup>20-23</sup>

Respecto a la relevancia del índice CD4+/CD8+, Wang y colaboradores reportaron que en el contexto de presencia de linfopenia y conteo disminuido de CD8+, el índice CD4+/CD8+ se asocia significativamente con el grado de inflamación sistémica en pacientes con COVID-19.<sup>15</sup> Además, Pallotto y colaboradores reportaron un índice CD4+/CD8+ significativamente mayor en pacientes críticos.<sup>24</sup> Estos reportes son acordes a nuestro resultado, en donde a pesar de no encontrar diferencias significativas entre los grupos de estudio,

si observamos un aumento del riesgo (OR 2.63, IC95%: 1.01 a 6.82), de infección grave cuando el valor del índice es mayor de 1.5.

El presente estudio tiene limitaciones inherentes al diseño metodológico, pues fue un estudio retrospectivo con un número relativamente bajo de pacientes, por lo que se enfatiza que son necesarios más estudios que ayuden a caracterizar el papel de los linfocitos T en la infección por COVID-19.

Es así que de los resultados obtenidos de la revisión retrospectiva es particularmente importante identificar el papel de los linfocitos T en la infección por COVID-19, siendo por ello necesario tener como propuesta de investigación futura el efectuar mediciones seriadas de CD3+, CD4+ y CD8+, en casos leves y moderados a fin de establecer si estos marcadores se modifican y con ello la presentación clínica de los pacientes, para de esta forma poder establecer de forma contundente, que la medición de estos marcadores están directamente relacionados con la severidad de la patología en cuestión, visualizando a estos de forma directa como predictores de un agravamiento de la enfermedad.

Aunado a lo anterior, es importante considerar que la población mundial en un número significativo de individuos ha tenido el beneficio de la vacunación, por lo que de igual forma es necesario realizar estudios que permitan medir CD3+, CD4+ y CD8+, para ver su comportamiento en pacientes vacunados y en aquellos no vacunados, así como si existe progresión en la gravedad de la enfermedad con respecto a sus mediciones.

## CONCLUSIÓN

En pacientes con COVID-19 severo de las determinaciones realizadas de CD3+, CD4+ y CD8+, se identificó franca disminución significativa de los mismos, por lo que la medición de estos marcadores inmunológicos se vislumbra como una posible herramienta para establecer el riesgo de la severidad de la infección por SARS-CoV-2.

Sin embargo es necesario ahondar y establecer si existen valores promedio de medición que permitan primero, determinar la severidad

del cuadro y en un segundo punto, el tiempo que transcurre entre el descenso de tales valores a la manifestación clínica de gravedad de la patología; para con ello poder establecer de forma contundente si tales marcadores inmunológicos, pueden ser considerados realmente como predictores de gravedad de esta entidad, y sí así ocurre, determinar la forma preventiva de limitar los daños a sabiendas que estos marcadores se asocian a la progresión a la gravedad de esta entidad; aunado a lo anterior, es menester identificar si los pacientes vacunados tienen el mismo comportamiento del grupo estudiado, el cual es importante recordar que, aún no estaba vacunado.

## REFERENCIAS

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*. 2020;43(4). doi:10.1016/j.bj.2020.04.007
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 2020; 395(10223). doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9
3. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49 (2). doi:10.1007/s15010-020-01516-2
4. CONACYT. Covid - 19 México. Gobierno de México. 2023. (Consultado el: 19/11/24. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>)
5. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(5). doi:10.1007/s00281-017-0629-x
6. Li M, Guo W, Dong Y, et al. Elevated Exhaustion Levels of NK and CD8+ T Cells as Indicators for Progression and Prognosis of COVID-19 Disease. *Frontiers in Immunology*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.580237
7. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(9). doi:10.1038/s41577-020-0402-6
8. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host and Microbe*. 2020;27(6). doi:10.1016/j.chom.2020.04.009
9. He Z, Zhao C, Dong Q, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *International Journal of Infectious Diseases*. 2005;9(6). doi:10.1016/j.ijid.2004.07.014
10. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1). doi:10.1038/s41392-020-0148-4
11. de la Rica R, Borges M, Gonzalez-Freire M. COVID-19: In the Eye of the Cytokine Storm. *Frontiers in Immunology*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.558898
12. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012;76(1). doi:10.1128/mmb.05015-11
13. Aggarwal S, Gollapudi S, Gupta S. Increased TNF-alpha-induced apoptosis in lymphocytes from aged humans: changes in TNF-alpha receptor expression and activation of caspases. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1999;162(4)
14. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *European Heart Journal*. 2020;41(19). doi:10.1093/eurheartj/ehaa311
15. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in covid-19 pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(11). doi:10.1093/INFDIS/JIAA150
16. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *SSRN Electronic Journal*. Published online 2020. doi:10.2139/ssrn.3541136
17. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular and Molecular Immunology*. 2020;17(5). doi:10.1038/s41423-020-0401-3
18. Jesús Carlos Briones-Garduño, Raúl Carrillo-Esper, Guadalupe Guerrero-Avendaño, José Meneses-Calderón, Ángel Augusto Pérez-Calatayud, Rubén Castorena-de Alba, Carlos Gabriel Briones-Vega, Manuel Díaz de León-Ponce. Enfermedad causada por COVID-19. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2021;44(1). doi:10.35366/97781

19. Liu R, Wang Y, Li J, et al. Decreased T cell populations contribute to the increased severity of COVID-19. *Clinica Chimica Acta*. 2020;508. doi:10.1016/j.cca.2020.05.019
20. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.00827
21. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: Implications for SARS. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(12). doi:10.1038/nri1732
22. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular and Molecular Immunology*. 2020;17(5). doi:10.1038/s41423-020-0402-2
23. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(9). doi:10.1172/JCI138554
24. Pallotto C, Suardi LR, Esperti S, et al. Increased CD4/CD8 ratio as a risk factor for critical illness in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective multicentre study. *Infectious Diseases*. 2020;52(9). doi:10.1080/23744235.2020.1778178