

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
GRADO ACADÉMICO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: NIVEL DE SECRECIÓN
DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS Y GRAVEDAD DE LA
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2, DESDE ENERO 2020 HASTA MAYO
2021 A NIVEL MUNDIAL”**

AUTOR

Cevallos Mayorga Marlon Sebastián

Toro Tipán Jeniffer Mariuxi

DIRECTOR

Dra. ENMA VERÓNICA PÁEZ ESPINOSA.

QUITO, 2022

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Marlon Sebastián Cevallos Mayorga, C.C. 1723308274; autor del trabajo de graduación intitulado: **“Revisión Bibliográfica Narrativa: Nivel de secreción de citocinas proinflamatorias y gravedad de la infección por SARS-COV-2, desde enero 2020 hasta mayo 2021 a nivel mundial”**, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICO CLÍNICO en la Facultad de Medicina - Carrera de Bioquímica Clínica:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Marlon Sebastián Cevallos Mayorga

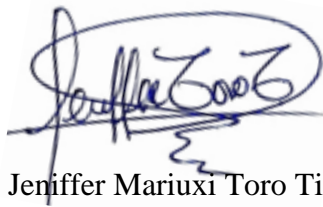
C.C. 1723308274

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Jeniffer Mariuxi Toro Tipán, C.C. 0504155615; autora del trabajo de graduación intitulado: **“Revisión Bibliográfica Narrativa: Nivel de secreción de citocinas proinflamatorias y gravedad de la infección por SARS-COV-2, desde enero 2020 hasta mayo 2021 a nivel mundial”**, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina - Carrera de Bioquímica Clínica:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

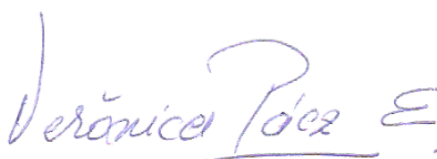


Jeniffer Mariuxi Toro Tipán

C.C. 0504155615

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación del Sr. Marlon Sebastián Cevallos Mayorga y de la Srta. Jeniffer Mariuxi Toro Tipán intitulado **“Revisión Bibliográfica Narrativa: Nivel de secreción de citocinas proinflamatorias y gravedad de la infección por SARS-COV-2, desde enero 2020 hasta mayo 2021 a nivel mundial”**, ha concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.



Dra. Enma Verónica Páez Espinosa

Directora

Quito, 12 de abril de 2022

AGRADECIMIENTOS

Al concluir esta última etapa estudiante quiero agradecer a Dios por darme la fuerza y la perseverancia en todo mi transcurso universitario. A la Madre Dolorosa por ser mi compañía y manto en momentos de debilidad y tristeza. Mi mayor gratitud a mi abuelita, quien estuvo desde el inicio de todo, orando por mí y entregándome su fuerza a diario. A mis hermanos Joseph y César que han sido mi apoyo emocional desde el colegio hasta la universidad y quienes me han brindado su amistad todo este tiempo. Mi gratitud también a Villa Laboratorios, donde conocí a mis mejores amigos y colegas Byron y Diana, agradezco su bondad y fortaleza dentro del laboratorio clínico, me enseñaron que con dedicación y perseverancia se puede llegar a cumplir cualquier sueño.

Quiero expresar también mi sincero agradecimiento a mi asesora de tesis Dra. Verónica Páez por su gran aporte al presente trabajo y participación, quiero destacar su contribución activa en la culminación de este trabajo, y a cada docente quienes con sus enseñanzas me permitieron construir las bases de mis conocimientos y futura vida profesional.

Este trabajo de titulación ha sido una bendición y agradezco a mi compañera Jeniffer y no basta decir que lo logramos, cada momento de oportunidades y de perfeccionar a diario nos permitió ser mejores profesionales y amigos, sin importar las adversidades que se presentaron, gracias por permitirme trabajar contigo.

A mi hermana Melanin, que gracias a su amor y ocurrencias hicieron más amenas mis veladas para culminar este trabajo, ella ha sido mi motor para poder forjarme como profesional y ser un gran ejemplo en toda su vida.

Finalmente, quiero agradecer a mis padres por haberme apoyado en todos los sentidos para la culminación del presente trabajo y por haberme forjado como el profesional que soy en la actualidad, mucho de mis logros se los debo a ellos. Me formaron con valores y muchas reglas, pero al final, me motivaron a construir la persona que soy hoy.

Siempre agradecidos con todos

Marlon Sebastián Cevallos Mayorga.

DEDICATORIA

Dedico con todo mi corazón este trabajo de titulación a mi madre y padre, pues sin ellos no lo hubiese logrado. Sus oraciones y bendiciones permitieron protegerme en todo este transcurso que me ayudó a conocer grandes profesionales y amigos. Si bien no fue fácil, ellos estuvieron en los momentos más difíciles, en las veladas y concediéndome su energía para poder levantarme y seguir entregando todo mi corazón a esta maravillosa carrera. Su paciencia y amor no se compara con nada de este mundo y por eso les doy mi trabajo en ofrenda por todos los sacrificios que realizaron en toda mi vida, y gracias a ustedes pude presentar y disfrutar mi trabajo.

Marlon Sebastián Cevallos Mayorga.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi amado Padre Celestial, Dios, por llenarme de sabiduría para tomar las mejores decisiones, acompañarme en todo momento, darme fortaleza espiritual para enfrentar los desafíos de esta etapa universitaria y por hacerme sentir su gran amor y todo su apoyo en cada oración.

A mis amados padres Mercedes y Edwin, quienes con su esfuerzo y amor incondicional me han apoyado en los momentos buenos y no tan buenos de mi vida. Quienes gracias a su ejemplo he aprendido buenos valores, y me han guiado para lograr este objetivo, culminar con mi trabajo de titulación, ser una profesional de la salud con una ética inquebrantable y una empatía humana grandiosa.

A mis hermanos (as) Doménica y Edwin quienes, con su apoyo, bromas, historias y sabios consejos me han ayudado a no rendirme y tener siempre fe en mí. Los amo mucho.

A mi gran amigo y compañero de trabajo de titulación Sebastián, quien con su dedicación y esfuerzo ha sido una gran motivación día y noche en el transcurso de esta investigación y me ha impulsado a confiar que en equipo culminaremos con éxito nuestra investigación, que sepa que me siento afortunada de tener su amistad y que siempre lo apoyaré.

Por último, quisiera agradecer a mi tutora de tesis la Dra. Verónica Páez y a mis profesores de la carrera de Bioquímica Clínica, por enseñarme a tener un pensamiento crítico en todos los desafíos que se me presenten en las áreas del laboratorio clínico, por inculcarme a cumplir correctamente con la ética profesional y sobre todo, por recordarme que los resultados con alto valor diagnóstico, la implementación de la calidad en el laboratorio clínico y la empatía con el paciente son aristas fundamentales para ser una buena profesional de la salud.

Inmensamente agradecida con todos.

Jeniffer Mariuxi Toro Tipán

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación a mis padres, por haberme apoyado en el transcurso de mi vida universitaria, dándome ánimo mediante su amor, el ímpetu físico y espiritual para no rendirme y lograr esta meta tan anhelada de obtener un título profesional. Además, les dedico esta tesis, ya que gracias a su esfuerzo y trabajo diario me dieron la oportunidad de estudiar la carrera que me gusta y tener una formación académica de calidad, al pertenecer a la PUCE una de las mejores universidades del Ecuador.

Jeniffer Mariuxi Toro Tipán

TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	iii
CERTIFICACIÓN	iv
AGRADECIMIENTOS	v
DEDICATORIA	vi
TABLA DE CONTENIDO.....	ix
LISTA DE TABLAS	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE ANEXOS.....	xii
LISTA DE SIGLAS	xiii
RESUMEN	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Justificación	4
1.2. Planteamiento del problema.....	7
1.3. Pregunta de investigación	9
1.4. Objetivos.....	9
1.4.1. <i>Objetivo general</i>	9
1.4.2. <i>Objetivos específicos</i>	9
1.5. Delimitación del estudio.....	9
2. MARCO METODOLÓGICO	11
2.1. Tipo de estudio	11
2.2. Identificación del campo de estudio	11
2.3. Proceso de Revisión bibliográfica	11
2.3.1. <i>Selección de las fuentes de información</i>	12
2.3.2. <i>Búsqueda bibliográfica</i>	13
2.3.3. <i>Estrategias de Búsqueda y su Registro</i>	13
2.3.4. <i>Descriptores MeSH y DeSC</i>	14
2.3.5. <i>Operadores Booleanos y de Truncamiento</i>	14
3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	15
3.1. Criterios de búsqueda.....	15
3.2. Pasos de depuración y selección de información	17
4. RESULTADOS	18
4.1. Demográfica.....	18
4.2. Grupos etarios y género de la población estudiada.....	19
4.3. Expresión de citocinas en las fases de la enfermedad asociadas a la edad.....	22
4.4. Expresión de citocinas asociadas al sexo	27
4.5. Expresión de citocinas asociadas a las comorbilidades.....	32
4.6. Correlación nivel de secreción de citocinas proinflamatorias con variables epidemiológicas.....	35
5. DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	46
BIBLIOGRAFÍA	47
ANEXOS	55

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Base de datos y direcciones electrónicas	12
Tabla 2. Términos MeSH y DeSC utilizados en la búsqueda bibliográfica.	14
Tabla 3. Citocinas proinflamatorias relevantes en fase 2 por rangos de edad.	25
Tabla 4. Citocinas proinflamatorias relevantes en la fase 3 por rangos de edad.	26
Tabla 5. Citocinas proinflamatorias relevantes en la fase 2 por género	30
Tabla 6. Citocinas proinflamatorias relevantes en la fase 3 por género	31
Tabla 7a. Correlación nivel citocinas proinflamatorias según la edad y sexo en fase 2.....	37
Tabla 7b. Correlación nivel citocinas proinflamatorias según la edad y sexo en fase 3..	37
Tabla 8a. Correlación entre el nivel de secreción de citocinas proinflamatorias y las variables epidemiológicas en la fase 2 de COVID-19	40
Tabla 8b. Correlación entre el nivel de secreción de citocinas proinflamatorias y las variables epidemiológicas en la fase 3 de COVID-19	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fases del proceso de revisión bibliográfica.....	12
Figura 2. <i>Diagrama de elegibilidad Moher</i>	16
Figura 3. Comorbilidades de pacientes en las fases clínicas de COVID-19.....	35
Figura 4. Secreción de citocinas proinflamatorias fase 2 según la edad y sexo	38
Figura 5. Secreción de citocinas proinflamatorias fase 3 según la edad y sexo	38

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Matriz de estrategia búsqueda bases de datos	55
Anexo 2. Matriz estrategia de búsqueda PUBMED	55
Anexo 3. Matriz de estrategia de búsqueda ScienceDirect.....	56
Anexo 4. Matriz estrategia de búsqueda Springer Journals.....	56
Anexo 5. Matriz estrategia de búsqueda Proquest.....	56
Anexo 6. Matriz estrategia de búsqueda Google Scholar.....	56
Anexo 7. Matriz de recolección de información duplicada.....	57
Anexo 8. Lista de verificación de información	58
Anexo 9. Matriz de almacenamiento de artículos excluidos	59
Anexo 10. Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados	67
Anexo 11. Lista de revisión de artículos finales.....	70

LISTA DE SIGLAS

- **ACE2:** Enzima Convertidora de Angiotensina 2
- **COVID-19:** Enfermedad por Coronavirus de 2019
- **DAMPs:** Patrones moleculares asociados a daño
- **IL:** Interleucina
- **NF- κ B:** Factor nuclear kappa potenciador de la cadena ligera de células B
- **NLR:** Receptores de tipo NOD
- **NOD:** Dominio de oligomerización de nucleótidos
- **PAMPS:** Patrones moleculares asociados a patógenos específicos
- **SRDA:** Síndrome de distrés respiratorio agudo
- **TLR:** Receptores tipo toll

RESUMEN

“Revisión bibliográfica narrativa: Nivel de secreción de citocinas proinflamatorias y gravedad de la infección por SARS-CoV-2, desde enero 2020 hasta mayo 2021 a nivel mundial”

Introducción. El SARS-CoV-2, agente etiológico del coronavirus 19 (COVID-19), genera respuestas inmunes innatas y adaptativas que ayudan a evitar la replicación viral y la progresión de la enfermedad. Pacientes con respuesta inmune deficiente o comorbilidades preexistentes presentan una desregulación del sistema inmune, generando aumentos excesivos de citocinas proinflamatorias proporcionales a la infección por SARS-CoV-2. El Ecuador registró una elevada tasa de mortalidad provocada por defectos en la respuesta inmunitaria del huésped hacia el SARS-CoV-2, que hasta agosto del 2021 fue del 64,78% en hombres y 35,22% en mujeres. Estos antecedentes nos llevaron a la pregunta: ¿Cuáles son las citocinas que se elevan en cada fase de la COVID-19 y qué relación presentan con el sexo, edad y comorbilidades del paciente? La respuesta permitió determinar cuáles citocinas sirven como biomarcadores predictivos de la evolución de la COVID-19. El presente trabajo pretende entregar una guía actualizada sobre las alteraciones observadas en el perfil de secreción de citocinas durante la infección de SARS-CoV-2.

Métodos. - Se realizó una revisión bibliográfica narrativa descriptiva/retrospectiva sobre los niveles de citocinas proinflamatorias presentes en las diferentes fases de la COVID-19 a nivel mundial y su asociación con variables epidemiológicas preestablecidas. Se eligieron artículos desde enero 2020 hasta mayo 2021, usando las bases de datos Proquest, PubMed, Google Scholar y Springer Journals. Los artículos escogidos se seleccionaron mediante el diagrama de elegibilidad de Moher en base a los criterios de la declaración STROBE.

Resultados. - Del total de artículos analizados, nueve cumplieron con los criterios de inclusión. Se encontró que en la fase leve/moderada de la infección, la interleucina 6 aumentaba levemente en mujeres entre 42 a 61 años con comorbilidades, mientras en la fase grave se observó un incremento significativo de las interleucinas 6 y 2R, con mayor prevalencia en pacientes varones entre 60 a 70 años con hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y otras enfermedades catastróficas.

Palabras clave: SARS-CoV-2, tormenta de citocinas, interleucinas, respuesta innata, respuesta adaptativa.

ABSTRACT

“Narrative literature review: level of secretion of proinflammatory cytokines and severity of SARS-CoV-2 infection, from January 2020 to May 2021 worldwide”

Introduction. -SARS-CoV-2, the etiological agent of coronavirus 19 (COVID-19), generates an innate and adaptive immune response that helps prevent viral replication and disease progression. Patients with a deficient immune response or pre-existing comorbidities present a deregulation of the immune system, generating an excessive increase in proinflammatory cytokines which severity is proportional to that of the SARS-CoV-2 infection, causing destruction of the target organs. In Ecuador there was a high mortality rate caused by defects in the host's immune response to SARS-CoV-2, which until August 2021 was 64,78% in men and 35,22% in women. This background led us to the question: Which cytokines are elevated in a significant way in each phase of COVID-19 and what relationship do they have with the patient's sex, age and comorbidities? The answer will allow determining which cytokines serve as predictive biomarkers of the evolution of COVID-19. The present review aims to provide an updated guide on the variations observed in the cytokine secretion profile during SARS-CoV-2 infection.

Methods. - A descriptive/retrospective narrative literature review was carried out on the levels of proinflammatory cytokines present in the different phases of COVID-19 worldwide and their association with pre-established epidemiological variables. Articles were chosen from January 2020 to May 2021, using the Proquest, PubMed, Google Scholar and Springer Journals databases. The chosen articles were selected using the Moher eligibility diagram based on the criteria of the STROBE statement.

Results. - Of the total articles analyzed, nine met the inclusion criteria. We found that in the mild/moderate phase of the infection, interleukin 6 increased slightly in women between 42 and 61 years of age with comorbidities. By the contrary, in the severe phase a significant increase in interleukins 6 and 2R was observed, with a higher prevalence in men between 60 and 70 years old with hypertension, diabetes mellitus, obesity and other catastrophic diseases.

Key words: SARS-CoV-2, cytokine storm, interleukins, innate response, adaptive response.

INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2 que causa una enfermedad respiratoria llamada enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), fue aislado por primera vez en líquido del lavado bronco alveolar (LBA) de un grupo de pacientes con enfermedad respiratoria en diciembre del 2019 en Wuhan (López, 2020). Seguidamente, la Organización Mundial de la Salud determinó que el SARS-CoV-2 produce la enfermedad denominada Coronavirus 19 (COVID-19) (Caliendo & Hanson, 2021). El análisis filogenético mostró que el virus SARS-CoV-2 comparte el 79 % de similitud con la secuencia del SARS-CoV y el 50 % de similitud con el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-CoV). Al igual que estos dos síndromes producidos por la misma especie de virus, la infección por SARS-CoV-2 genera en pacientes síntomas como: fiebre, tos, disnea, diarrea, mialgia y a largo plazo, si la infección se agrava, puede desarrollar neumonía que puede ser mortal (Amador & Carreto, 2020).

El SARS-CoV-2 infecta al ser humano mediante la unión de la glicoproteína espiga (del inglés, *Spike*) (S) con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Este virus tiene un sitio de incisión polibásico (RRAR) en los sitios de unión de las subunidades S1 y S2 de la glicoproteína Spike, posibilitando así la escisión eficaz por acción de la furina y otras proteasas específicas. Este mecanismo tiene un papel fundamental en la determinación de la función infectante del virus y posterior respuesta inmune innata y adaptativa en el ser humano, cuyo objetivo es el de eliminar el microorganismo agresor y restaurar la función de los órganos afectados (Andersen et al., 2020).

La primera línea de defensa del huésped contra el virus SARS-CoV-2 comienza con la respuesta inmune innata, la piroptosis elimina las células infectadas y restringe la supervivencia y proliferación de patógenos intracelulares. El SARS-CoV-2, es reconocido por los receptores tipo toll 3 (TLR3) presentes en macrófagos y células dendríticas, contribuyendo a la activación del inflammasoma NLRP3, produciendo la secreción de interleuquina 1 β (IL-1 β), interleuquina 18 (IL-18) y gasdermin D (GSDMD). De esta manera, se activa la formación de poros y la oligomerización de monómeros para formar un agujero en la membrana celular, el cual es lo suficientemente ancho para permitir el flujo de IL-1 β e IL-18 maduras a través de la membrana. Al existir una cantidad considerable de agujeros, la presión osmótica dentro y fuera de la membrana se encontrará desequilibrada, lo que conduce a la destrucción de las células

infectadas. Estos cambios producen una respuesta inflamatoria descontrolada, que conduce a la coagulopatía si esta respuesta no se encuentra sujeta a una adecuada retroalimentación negativa (Brodin, 2021; Liu et al., 2021).

La respuesta inmune adaptativa de la COVID-19 sigue los mismos patrones que otras infecciones virales por coronavirus, con una gran activación inicial de las células del sistema inmune innato, que posteriormente dan lugar a la activación de la respuesta inmune adaptativa (celular) que producirá linfocitos contra epítetos específicos de la proteína Spike del SARS-CoV-2. Esta respuesta incluye tanto los linfocitos T ayudadores (LT CD4⁺) como los linfocitos T citotóxicos (LT CD8⁺), la cual se correlaciona con la respuesta humoral dada por los linfocitos B (LB) a través de la producción de anticuerpos neutralizantes anti-spike. Los anticuerpos anti Spike, anti-RBD (Receptor de Unión Dominio) y neutralizantes siguen siendo detectables al menos seis a ocho meses después de la infección (Centers for Disease Control and Prevention, 2021; Gudbjartsson et al., 2020; Wajnberg et al., 2020; Lumley et al., 2020).

Las fases clínicas de la evolución de la enfermedad están clasificadas en base a la sintomatología del paciente, la cual es el resultado de la respuesta inmunológica frente al SARS-CoV-2. Estas fases son: asintomática o presintomática (Fase 1), Fase respiratoria con síntomas leve, moderado (Fase 2) y síndrome clínico multisistémico con inmunidad deteriorada / desproporcionada y / o defectuosa (Fase 3) (Turk et al., 2020). Esta última fase es caracterizada por la producción exagerada de citocinas proinflamatorias generadas por los mecanismos de defensa de la inmunidad celular y humoral a medida que la enfermedad avanza (Yuki et al., 2020).

La fase 3 es la más grave de la enfermedad y se presenta principalmente en personas de edad avanzada, así como en individuos que poseen comorbilidades tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, inmunodeficiencias y otros síndromes metabólicos y sistémicos (Nehme et al., 2020). A pesar de que no se han establecido de manera específica las causas de este fenómeno, se ha postulado que estos factores dan lugar a una pérdida de la resiliencia inmunológica, lo que agrava la enfermedad generando daños en órganos importantes y provocando la muerte en un alto porcentaje de pacientes que llegan a esta fase (Fernández & Silva, 2020; Dantzer et al., 2018).

Durante la infección viral, la respuesta inmune innata es fundamental para la identificación y eliminación de células infectadas, y, al mismo tiempo, para coordinar una respuesta inmune adaptativa. En la detección y defensa rápida contra una noxa, los receptores de reconocimiento de patrones (RRP) permiten el reconocimiento de las estructuras presentes en los patógenos designadas como patrones moleculares asociados a patógenos específicos (PAMPS) o patrones moleculares asociados a daño (DAMPs). Dentro de los PRR, se incluyen los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo 1 (RIG-1), proteínas de la familia de receptores (NLR) similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) (Lee et al., 2020).

De esta manera, algunos PRR, miembros de la familia NLR y AIM2, tienen la capacidad de ensamblar un gran complejo multiproteico denominado inflamasoma. Es por esto que la señalización inmune innata y la activación del inflamasoma son barreras claves establecidas durante la infección viral. Sin embargo, la activación del sistema inmunológico innato debe regularse estrictamente, debido a que la activación excesiva puede provocar inflamación sistémica y daño tisular, que son perjudiciales para el huésped (Lee et al., 2020).

Hasta el 17 de diciembre de 2021, la infección por SARS-CoV-2 a nivel mundial ha superado los 5,3 millones de muertes, con una tasa de mortalidad en pacientes con comorbilidades del 67 %. Asimismo, se ha descrito que pacientes entre 60 y 79 años con comorbilidades tienen un 32,2 % de probabilidad de muerte y que los pacientes con COVID-19 que tienen comorbilidades tienen 7,4 veces más probabilidad de fallecer que aquellos sin una condición de comorbilidad (Cennimo, 2021).

La elevada tasa de mortalidad provocada por el SARS-COV-2, ha dado lugar a numerosos estudios con el objetivo de dilucidar los mecanismos que conllevan a una desregulación de la respuesta inmune, con la finalidad de encontrar respuestas definitivas a esta interrogante. Uno de estos estudios destaca la capacidad del SARS-CoV-2 de inhibir y retrasar la inducción del interferón gamma tipo I (IFN- γ) en las células infectadas (Miorin et al., 2020). Otras investigaciones han postulado que la COVID-19 es el producto del fenómeno denominado amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (del inglés *antibody dependent enhancement*, ADE), ya descrito en la infección por el virus del dengue (Tetro, 2020).

A pesar de las investigaciones realizadas hasta el momento en el campo de la inmunología de la COVID-19, la comunidad científica aún no ha encontrado una respuesta definitiva sobre los procesos inmunológicos determinantes de la progresión de la enfermedad hacia la fase tres o de hiperinflamación sistémica. Sin embargo, el interés en este tipo de estudios continua, debido a la necesidad de encontrar marcadores inmunológicos predictivos de la evolución de la enfermedad, así como mejores algoritmos terapéuticos que ayuden al médico en el tratamiento, seguimiento y pronóstico del paciente, para de esta manera optimizar el manejo de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2.

El presente trabajo de titulación presenta una recopilación de la evidencia más significativa encontrada a nivel mundial de los marcadores inmunológicos innatos que determinan la desregulación de la respuesta inmune, que dan lugar a la indeseable evolución de la gravedad de la enfermedad en individuos contagiados por el SARS-CoV-2, permitiendo comprender la relación de las variables epidemiológicas con el índice de mortalidad de pacientes en Ecuador que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o han fallecido frente a la infección por el SARS-CoV-2 en base a métodos analíticos y evidencia clínicamente significativa.

1.1. Justificación

La pandemia producida por el SARS-CoV-2 ha provocado desde enero de 2020 hasta noviembre de 2021, a nivel mundial, la muerte de 4'583.265 víctimas debido a una neumonía fatal caracterizada por un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), asociada a falla multiorgánica, coagulación intravascular diseminada y shock séptico (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

Estudios científicos han demostrado que el sistema inmune juega un papel fundamental en la evolución de la COVID-19, a través de la producción de interleucinas, cuya función es la de desencadenar una respuesta ordenada que desaparezca con la erradicación del agente infeccioso. Estos estudios han encontrado, que ciertos pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidades, presentan una respuesta inmunológica excesiva no regulada, dando como consecuencia una sobreestimulación de la respuesta inmune con pérdida de los mecanismos de control conocido como tormenta de citocinas, induciendo falla multiorgánica y shock, que lleva a la muerte de las personas infectadas por SARS-CoV-2 (Rowaiye et al., 2021).

El Centro de Control y Prevención (CDC) reporta que la edad avanzada en concomitancia con patologías tales como la hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus y enfermedades crónicas pulmonares, son las causantes del 80 % de muertes relacionadas a la COVID-19, enfatizando la importancia de la respuesta inmunológica como mecanismo de control de la enfermedad (Centers for Disease Control and Prevention, 2021). Es importante resaltar que este tipo de pacientes corresponde a una franja importante y especialmente vulnerable de la población ecuatoriana, ya que las comorbilidades intervienen como factores de riesgo predisponentes de contraer la enfermedad COVID-19 y evolucionar a un síndrome de distrés respiratorio agudo. Asimismo, se ha descrito que pacientes con hipertensión arterial representan 46 %, obesidad 45 %, diabetes 23 %, enfermedades cardiovasculares 15 %, cáncer 8 % y VIH 7 % de muertes relacionadas a COVID-19 en Ecuador (Marcillo et al., 2021).

La medicina de laboratorio ha demostrado ser de gran ayuda en el área de la medicina basada en evidencias, puesto que los resultados obtenidos gracias a métodos analíticos estandarizados permiten establecer la correlación entre la expresión de marcadores inflamatorios con la clínica del paciente, siendo así la primera línea en la toma de decisiones para un correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente. Gracias a los últimos estudios, se ha identificado que SARS-CoV-2 provoca una respuesta inmunológica de doble filo. Por un lado, produce una respuesta firme y vigorosa de parte de las células del sistema inmune innato, la cual puede conducir a un control correcto de la infección con la aparición de síntomas leves. Por otro lado, es capaz de producir una respuesta tardía descontrolada con la expresión de citocinas proinflamatorias en concentraciones elevadas, dando lugar a la destrucción del parénquima pulmonar acompañado de la manifestación de síntomas graves o incluso fatales. Ambas respuestas conducirán a una respuesta inmune adquirida que conllevará a la producción de anticuerpos neutralizantes específicos contra antígenos del virus causante del COVID-19.

La activación descontrolada de citocinas y activación de sustancias inflamatorias conducirán en el huésped a una desregulación inmune debido a una carencia de retroalimentación negativa. Los últimos estudios han demostrado que los pacientes que ingresan a una fase grave de la enfermedad COVID-19 comparten similitudes con la definición de sepsis en fase tres, es decir, una disfunción orgánica potencialmente mortal por una respuesta desregulada del huésped, con una expresión elevada de interleucinas inflamatorias

como la IL-6, IL-8, IL-18 y TNF- α . Al no tener información concisa a inicios de la pandemia, no había información sobre los mecanismos de respuesta inmune y la fisiopatología de la enfermedad, pero gracias a los nuevos avances, estas interrogantes han sido esclarecidas. El presente trabajo propone realizar una síntesis de los últimos hallazgos en la literatura científica a nivel mundial, relacionados con el análisis temporal de la expresión de citocinas proinflamatorias con relación a la evolución clínica del COVID-19 y asociados al estudio de los niveles de secreción de estas citocinas, para establecer como la expresión desproporcionada de estas interleucinas agravan la estabilidad del paciente contagiado por SARS-CoV-2.

Esta revisión bibliográfica narrativa proporcionará a los profesionales de la salud del Ecuador una guía actualizada, con información científicamente relevante sobre las alteraciones tanto de tipo cualitativo como cuantitativo observadas en el perfil de secreción de citocinas durante la infección por SARS-CoV-2, y se constituirá en un punto de apoyo para futuros estudios que se relacionen con el perfil inmunológico típico que caracteriza a los pacientes en las tres fases de la enfermedad, promoviendo a la identificación de marcadores inflamatorios predictores de la evolución de la enfermedad COVID-19, para optimizar el manejo del paciente con infección activa por SARS-CoV-2 en el país.

1.2.Planteamiento del problema

La emergencia sanitaria ocasionada por el virus del SARS-CoV-2 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia a nivel internacional el día 11 de marzo de 2020 (García-Basteiro et al., 2020). Asimismo, se ha notificado que la enfermedad de la COVID-19 ha provocado aproximadamente 5,3 millones de fallecidos a nivel mundial, de los cuales el 46,4 % pertenecen a la región de las Américas, donde específicamente en América del Sur se han registrado el 53 % de muertes hasta septiembre de 2021, de los cuales el 35 % han sido más propensos de fallecer si contraen la infección por SARS-CoV-2 y pertenecen al grupo de alto riesgo en relación a las personas sanas que contraen el virus (Hidalgo Martínez et al., 2020; Organización Panamericana de la Salud, 2021). De la misma manera, se ha demostrado que a nivel mundial la tasa de mortalidad hasta agosto del 2021 en hombres es de 64,78 % y en mujeres 35,22 %, indicando que hay mayor predisposición de contraer el virus y tener una peor respuesta al tratamiento en el género masculino (Beatriz et al., 2021).

En Ecuador se confirmó el primer contagio por SARS-CoV-2 el 29 de febrero del 2020. Desde entonces, se han registrado 502.146 casos de la enfermedad del COVID-19 y alrededor de 33.296 fallecimientos hasta el 05 de septiembre del 2021 (Johns Hopkins Center for System Science and Engineering, 2021). A su vez, hasta septiembre de 2021, Ecuador presentó una media de 383 contagiados por día lo que ha dado como resultado que existan colapsos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), con las consecuencias para la salud y la vida del paciente (Manikandan, 2021). En línea con esta información, hasta el 11 de noviembre de 2020, en la ciudad de Quito, del 100 % de camas destinadas a UCI, el 87 % fueron ocupadas por pacientes con la enfermedad del COVID-19, de las cuales el 11,32 % estuvieron destinadas a mayores de 65 años (Secretaría de Salud, 2020).

Las investigaciones relacionadas al SARS-CoV-2 a nivel mundial mencionan que el 81 % de pacientes tienen un proceso leve de la enfermedad, mientras el 19% tiene una mayor probabilidad de generar un cuadro severo-crítico conocido como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SARS), que puede ocasionar una falla multisistémica, manifestando lesiones cerebrales hipoxémicas, miocarditis, arritmias, insuficiencia hepática aguda, insuficiencia renal y problemas gastrointestinales en pacientes con factores de riesgo (Chen et al., 2020). Diversos estudios realizados sobre la causa de este fenómeno han establecido que se encuentra asociado a la producción y liberación excesiva de citocinas, fenómeno conocido

como tormenta de citocinas, que promueve el desarrollo de lesiones en diversos órganos y sistemas como el corazón, riñón, hígado, cerebro y sistema vascular (Huang et al., 2020; Liu et al., 2020).

La expresión de las citocinas proinflamatorias, donde se destacan la TNF- α , IL-1 e IL-6, conducen a una respuesta hiperinflamatoria, mediante el reclutamiento de macrófagos, linfocitos T y linfocitos T en los neumocitos. Asimismo, se ha planteado que los macrófagos, reclutan más células inflamatorias en los neumocitos y activa una gran expresión de citocinas en los alvéolos, lo que lleva a una cascada de eventos que agrava la condición de los pacientes enfermos de COVID-19, conduciendo así a una insuficiencia orgánica múltiple, dificultad respiratoria y trastornos vasculares. Aunque la enfermedad tiene una tasa de supervivencia más alta que otras enfermedades crónicas, la incidencia de complicaciones en la población con comorbilidades es considerablemente alta, con más complicaciones sistémicas que llevaran a fallas multiorgánicas y posterior sepsis y shock séptico (Rabaan et al., 2021).

En Ecuador, debido al elevado número de personas internadas en la UCI o que han fallecido por causa de una respuesta inmunitaria desregularizada frente a la infección por el SARS-CoV-2, se decidió realizar una revisión bibliográfica narrativa sobre el perfil de citocinas liberadas durante la respuesta inmunológica frente al SARS-CoV-2, con el propósito de evidenciar, a través del análisis de literatura científica a nivel mundial, marcadores inmunológicos predictivos de la progresión de esta patología.

El estudio de las interleucinas con mayor dominancia de su expresión en este síndrome permitirá una mayor comprensión de los mecanismos inmunológicos innatos que intervienen en la infección por SARS-COV-2. Igualmente, este estudio evidenciará las citocinas cuya detección proporciona información fundamental en la determinación de la fase de la enfermedad del paciente, así como las perspectivas futuras sobre la dirección en la cual el COVID-19 evolucionará en estos pacientes. De esta manera se podrán establecer perfiles inmunológicos que permitan orientar al personal de salud sobre el manejo del paciente y brindará las bases para futuras investigaciones en donde las citocinas actúen como posibles blancos terapéuticos, especialmente en las variaciones genómicas y estructurales de este virus, como se ha observado con la variante Ómicron, actualmente dominante en Ecuador.

1.3.Pregunta de investigación

¿Qué se conoce hasta el momento sobre las características de la respuesta inmune innata en las fases leve/moderada y grave del COVID-19, que da lugar a la producción excesiva y desregulada de citocinas proinflamatorias observadas en individuos con comorbilidades graves de tipo crónico durante la infección por SARS-CoV-2?

1.4.Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Correlacionar el nivel de secreción de citocinas proinflamatorias con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en individuos con enfermedades crónicas graves a través de la revisión de la literatura científica mundial en el periodo de enero 2020 a mayo 2021.

1.4.2. Objetivos específicos

- Relacionar las variaciones en la expresión de las citocinas proinflamatorias expresadas de manera relevante en los estudios seleccionados con la fase clínica de COVID-19 según la edad del paciente cuyo motivo de consulta es la infección activa por SARS-CoV-2.
- Relacionar las variaciones en la expresión de las citocinas proinflamatorias expresadas de manera relevante en los estudios seleccionados con la fase clínica de COVID-19 según el sexo del paciente cuyo motivo de consulta es la infección activa por SARS-CoV-2.
- Relacionar las variaciones en la expresión de las citocinas proinflamatorias expresadas de manera relevante en los estudios seleccionados con la fase clínica de COVID-19, con la presencia de comorbilidades en pacientes cuyo motivo de consulta es la infección activa por SARS-CoV-2.

1.5.Delimitación del estudio

La presente investigación bibliográfica se limitó a la revisión de literatura científica publicada desde enero de 2020 a mayo de 2021 a nivel mundial en idioma inglés o español, sobre la evolución de la respuesta inmune innata frente a la infección por SARS-CoV-2.

Nuestro trabajo se basó en estudios de tipo observacional y caso-control obtenidas de fuentes secundarias. Las revistas científicas seleccionadas pertenecieron al cuartil Q1 a Q2 del ranking Scimago y a bases de datos de libre acceso completo, las mismas que cumplían con los criterios de la declaración STROBE.

MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de estudio

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa de tipo descriptivo/transversal y retrospectivo; en su abordaje descriptivo transversal se analizaron los artículos publicados a nivel mundial sobre los niveles de citocinas proinflamatorias presentes con mayor frecuencia en las diferentes fases de la COVID-19 y su asociación con la edad, sexo y comorbilidades previas del paciente. Se utilizaron publicaciones científicas de tipo retrospectivo dentro de las fechas de enero 2020 a mayo 2021.

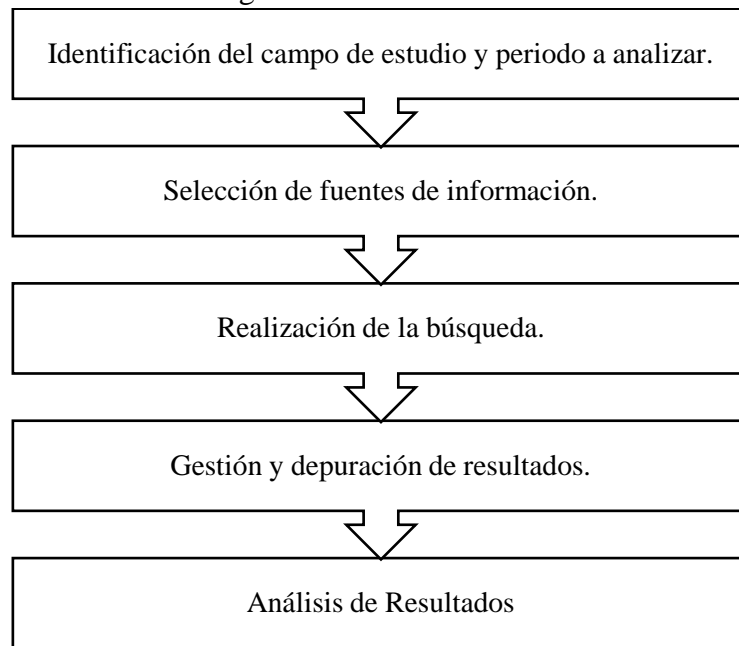
2.2. Identificación del campo de estudio

La revisión bibliográfica se centró en las áreas de inmunología clínica y biología molecular ya que se realizó un análisis de la respuesta inmunológica innata en vías respiratorias bajas expresadas ante la infección de un agente patógeno viral como es el caso de SARS-CoV-2.

2.3. Proceso de Revisión bibliográfica

Con el propósito de responder la pregunta de investigación, se empleó la estrategia utilizada para la recopilación de informaciones basado en la propuesta metodológica de revisión sistemática bibliográfica propuesto por Medina-López et al., 2010, detalladas en la Figura 1.

Figura 1.
Fases del proceso de revisión bibliográfica



Nota: Adaptado de “A methodological proposal for the systematic literature review” (p.3), de Medina-Lopez, C., Marin-Garcia, J. A., & Alfalla-Luque, R. 2010., Working Papers on Operations Management Vol 1, N° 2 (13-30). Doi: <https://doi.org/10.4995/wpom.v1i2.786>

2.3.1. Selección de las fuentes de información

En esta revisión bibliográfica narrativa se utilizaron fuentes de información secundaria, usando las bases de datos que se encuentran en la Hemeroteca Virtual de la Pontifica Universidad Católica del Ecuador (PUCE) y bases de datos de libre acceso que se enlistan en la Tabla 1.

Tabla 1.

Base de datos y direcciones electrónicas

BASE DE DATOS	SITIO WEB	Recursos
Google Scholar	https://scholar.google.es/schhp?hl=es	
Proquest	https://www.proquest.puce.elogim.com/index	Hemeroteca PUCE
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	
ScienceDirect	https://www.sciencedirect.com/	Hemeroteca PUCE
Springer Journals	https://springerlink.puce.elogim.com/	Hemeroteca PUCE

2.3.2. Búsqueda bibliográfica

Para realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron las fuentes de búsqueda mencionadas, considerando que los artículos cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Criterios de inclusión

- Artículos científicos observacionales, retrospectivos, caso control sobre la producción de citocinas proinflamatorias y la respuesta inmune en la infección por SARS-CoV-2 en seres humanos.
- Acceso libre y gratuito.
- Texto completo en idioma inglés o español.
- La fecha de publicación está entre enero 2020 hasta mayo 2021.
- Cumplió con al menos el 80 % de aciertos en base a la lista de verificación de la declaración STROBE.
- El índice de calidad propuesto por SJR (del inglés, Scimago Journal & Country Rank) de las revistas científicas pertenezcan a los cuartiles Q1 y Q2.
- La ubicación geográfica de los estudios sea de cualquier parte del mundo.

Criterios de exclusión

- Artículos científicos que modifiquen la condición del ensayo ocasionado por el tratamiento del paciente.
- Artículos que no hayan sido revisados por pares.

2.3.3. Estrategias de Búsqueda y su Registro

La información fue clasificada mediante varias matrices de búsqueda donde se incluyó la fecha de publicación, autores, título y nombre de revista, índice SJR y su respectivo identificador de objetos digitales (DOI) al que pertenecía cada artículo científico. Consecuentemente, los artículos encontrados fueron almacenados en el gestor bibliográfico Zotero, el cual permitió clasificar los artículos duplicados de los artículos seleccionados y no seleccionados para facilitar el análisis crítico de la información.

2.3.4. Descriptores MeSH y DeSC

Para llevar a cabo la búsqueda se utilizó palabras para delimitar la investigación de acuerdo con la pregunta de investigación y se utilizó los términos de búsqueda MeSH (Medical Subject Headings) y DeSC (Descriptores en Ciencias de la Salud) (Tabla 2.).

Tabla 2.

Términos MeSH y DeSC utilizados en la búsqueda bibliográfica.

Términos MeSH	Términos DeSC
Chemotactic cytokines	Citocinas Quimiotácticas
SARS-CoV-2	Citocinas
Inflammatory	COVID-19
Cytokines	Inflamatorio
Immunology	Senescencia
Concentration	Inmunología
	Concentración

Operadores Booleanos y de Truncamiento

Con los términos mencionados, se inició con una búsqueda primaria; a continuación, se manejaron operadores booleanos como: AND, OR, NOT para una búsqueda en conjunto. Además, se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de identificar estudios que puedan ser relevantes. En toda la búsqueda bibliográfica se utilizó el filtro “año de publicación” desde enero 2020 hasta mayo 2021.

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

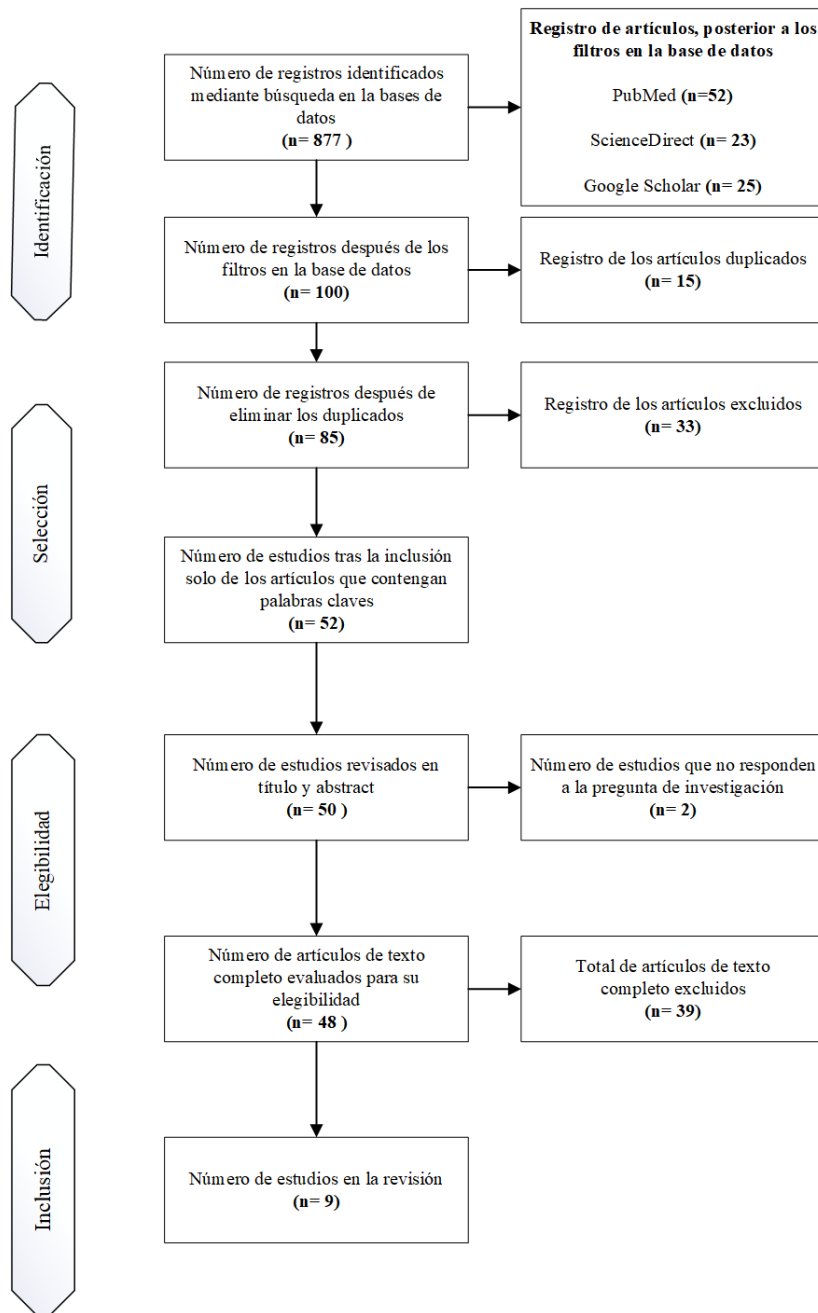
3.1. Criterios de búsqueda

La revisión bibliográfica permitió recopilar un total de 877 artículos de las bases de datos presentes en la Tabla 1. Se suprimieron 777 artículos que no cumplieron con los filtros relacionados con el área de estudio. Se encontraron artículos útiles en las bases de datos como: PubMed 52 artículos, ScienceDirect 23 artículos y finalmente en Google Scholar se encontraron 25 artículos.

Para sintetizar la información se eliminaron 15 artículos duplicados (nueve de ScienceDirect y seis de Google Scholar). De los cuales, 85 artículos quedaron sujetos al proceso de selección para la investigación, y posterior a su análisis se excluyeron a 76 estudios cuyos desarrollos no cumplían con los criterios de inclusión (palabras clave, título y abstract, pregunta de investigación, texto completo) como se detalla en la Figura 2. Finalmente se realizó el análisis de nueve artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el trabajo de titulación.

Figura 2.

Diagrama de elegibilidad Moher



Adaptado de Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

3.2. Pasos de depuración y selección de información

Todas las búsquedas realizadas para el presente trabajo de titulación fueron registradas en la matriz de estrategia de búsqueda de bases de datos secundarias (Anexo 1). Además, se realizó una búsqueda en conjunto de términos MESH y DeSC en cada base de datos, iniciando por Pubmed (Anexo 2), ScienceDirect (Anexo 3), Springer Journals (Anexo 4), Proquest (Anexo 5) y finalmente Google Scholar (Anexo 6).

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos, fueron identificados los artículos duplicados y se procedió a eliminarlos previo su registro en la matriz (Anexo 7). A continuación, los artículos fueron evaluados mediante los criterios de declaración STROBE (Anexo 8) y los artículos excluidos fueron eliminados de la revisión bibliográfica (Anexo 9). Finalmente, se realizó una lectura crítica y completa de los artículos sujetos a análisis los cuales fueron almacenados en una matriz de artículos seleccionados (Anexo 10).

Los artículos seleccionados fueron clasificados en base a la determinación de marcadores inflamatorios en las fases de evolución clínica de la enfermedad por SARS-CoV-2, y así obtener las citocinas que se expresan con mayor frecuencia y relacionar con la gravedad de la enfermedad, edad, sexo y comorbilidades de la población de estudio; con estos datos se dio respuesta a los objetivos planteados (Anexo 11).

RESULTADOS

En la presente revisión bibliográfica de un total de 52 artículos seleccionados, nueve artículos cumplieron con los criterios de inclusión, donde se estudió el patrón de liberación de las citocinas proinflamatorias durante la evolución clínica de la COVID-19: en la fase dos con síntomas leves o moderados y fase tres o fase del síndrome clínico multisistémico con inmunidad deteriorada / desproporcionada y / o defectuosa ocasionada por el SARS-CoV-2 en relación con la edad, sexo y comorbilidades de los pacientes infectados (Turk et al., 2020).

Por otro lado, en los artículos estudiados no se logró determinar las citocinas proinflamatorias en los pacientes que pertenecieron a la fase respiratoria presintomática o asintomática (Fase 1) de la infección por SARS-CoV-2, debido a que los pacientes no necesitaron de un ingreso hospitalario a UCI.

4.1. Demográfica

La población de los artículos científicos seleccionados para esta revisión bibliográfica está representada por ambos sexos, con diferentes nacionalidades cuya etnia no estaba definida en los artículos analizados, con edades entre 30 y 90 años, los mismos que se presentaron al centro de salud respectivo con clínica sugestiva de contagio por SARS-CoV-2. Es importante recalcar que, en todos los trabajos revisados, el diagnóstico de COVID-19 se realizó mediante la detección molecular del SARS-CoV-2 con el método de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).

Nuestro análisis se realizó en base al número de pacientes que se encontraban en los rangos de edad establecidos en cada estudio, las comorbilidades existentes y la concentración y el tipo de citocinas como: INF- γ , TNF- α , IL-10, IL-4, IL-2, IL-8, IL-6, IL-1 β , IL-2R que se encontraron en las fases leve/moderada y grave de la enfermedad COVID-19.

4.2. Grupos etarios y género de la población estudiada

El estudio realizado por Wu et al., (2020) reclutó un total de 71 pacientes COVID-19 positivos, donde se identificó que la media de edad fue de 61 años (49-69 años), en el cual, 45 pacientes eran del género masculino y 26 del género femenino. Dentro de la fase moderada de COVID-19, hubo un total de 18 pacientes masculinos y 14 pacientes femeninos, con una media de edad de 52 años (38-66 años); en cambio, en la fase severa de la enfermedad hubo un total de 27 pacientes masculinos y 12 pacientes femeninos con una media de 62 años (54-72 años), confirmando que la edad es una variable determinante en la evolución de la enfermedad y que en esta muestra poblacional, el riesgo de entrar a la fase tres de la COVID-19 es mayor en pacientes masculinos con una edad media de 62 años.

Wang et al., (2020) incluyeron en su estudio 11 pacientes con COVID-19 en fase tres, cuya característica común fue la de presentar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En este estudio, la edad media fue de 58 años (49-72), siendo 10 pacientes (90,9 %) de sexo masculino y solo uno (9,1 %) de sexo femenino. En cambio, el grupo de investigación de Chen et al., (2020), estudió 21 pacientes hospitalizados con neumonía secundaria a una infección por SARS-CoV-2, de los cuales 17 pertenecían al sexo masculino y cuatro al femenino. La edad media de estos pacientes era mayor a 56 años (50-65 años). Es interesante resaltar que mientras en la fase moderada de la enfermedad se observó un total de cinco pacientes masculinos y 16 pacientes femeninos, con una media de edad de 52 años, en la fase severa de la enfermedad esta proporción se invirtió, observándose un total de 10 pacientes masculinos y 11 pacientes femeninos con una media de 61 años. Estos resultados son similares a los resultados obtenidos por Wu et al., (2020), puesto que en ambos casos se observa un incremento de la edad asociado a la fase tres de la evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2, independientemente del sexo del paciente, así como una mayor tendencia del sexo masculino a entrar en la fase 3 de la COVID-19.

Carsetti et al., (2020), describió en su estudio una población de 64 adultos. Se mencionó a 20 pacientes asintomáticos con SARS-CoV-2 con una edad media de 40 años (27-64 años) donde 4 eran pacientes masculinos y 16 pacientes femeninos; 28 pacientes en fase asintomática de la enfermedad que no tuvieron contacto con pacientes diagnosticados anteriormente con COVID-19, con una edad media de 41 años (27-68 años), donde ocho eran pacientes masculinos y 20 pacientes femeninos. Este estudio describió ocho pacientes en fase moderada

de la enfermedad, cinco pacientes eran hombres y tres mujeres con una edad media de 55 años (48-64 años), encontrando además ocho pacientes con una edad media de 65 años, que se encontraban en la fase grave de la enfermedad, seis de los cuales fueron hombres y solo dos mujeres, confirmando los hallazgos de los grupos de estudio anteriormente mencionados, donde también se observó una clara relación entre la edad (mayor de 60 años) y el sexo (masculino), con un mayor riesgo de evolucionar a la fase tres de la COVID-19.

Xie et al., (2021) incluyeron en su estudio una población de 126 pacientes confirmados para infección por SARS-CoV-2. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos en base a su edad. El primer grupo o grupo joven, incluyó pacientes menores de 30 años mientras el segundo grupo incluía pacientes mayores de 30 años o más. Se encontró que en la fase moderada de la enfermedad el 22 % del total correspondía a menores de 30 años, mientras el 40,76 % eran mayores a 30 años, con una elevada prevalencia del sexo masculino (27 %) con relación al femenino (19 %). De los 126 pacientes que entraron en el estudio, solo siete ingresaron a fase grave de la enfermedad, donde seis pacientes estaban en el grupo de mayor edad (≥ 30 años); es así como se observa una relación positiva de la evolución de la enfermedad en base a la edad, es decir, a mayor edad, mayor probabilidad de ingresar a fase grave de la enfermedad COVID-19, con una mayor prevalencia del género masculino.

El análisis de Qin et al., (2020) mostró que entre los 452 pacientes confirmados con COVID-19, la media de edad fue 58 años (22-95 años). Los pacientes con infección en fase grave presentaron una media de 61 años (51-69 años) prevaleciendo en un 54,2 % el género masculino. Al igual que los estudios ya descritos, los pacientes con infección por SARS-CoV-2 no grave tuvieron una edad media de 53 años (41-62 años), con mayor prevalencia del sexo masculino tanto en la segunda como en la tercera fase de la enfermedad. Este estudio confirma los hallazgos evidenciados en los párrafos anteriores al señalar una clara prevalencia de pacientes de sexo masculino mayores de 60 años en la tercera fase de la COVID-19.

Xiong et al., (2020) menciona en su estudio a 116 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmados por pruebas de laboratorio. La edad media del grupo fue 58,5 años (47-69 años), donde 36 % de pacientes pertenecieron al género femenino. Posterior a la clasificación establecida por el estudio, en relación a la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, se identificaron 61 pacientes en estado no grave de la enfermedad con una edad media de 56 años (37-64 años) y 51 pacientes en estado grave de la infección con una edad media de 64 años

(53-76 años), determinando una diferencia significativa entre las edades y la infección por SARS-Cov-2, confirmando dentro del estudio anteriormente mencionado, una relación entre la edad y el sexo masculino de los pacientes y la probabilidad de que el paciente evolucione a la fase 3 de la COVID-19.

El estudio realizado por Suleyman et al., (2020) incluyó un total de 1459 pacientes, donde un total de 477 (32,7 %) resultaron positivo para la prueba de SARS-CoV-2, de los cuales, el presente estudio menciona que 14 pacientes fueron excluidos del estudio por falta de información demográfica. Hubo un total de 72,1 % de pacientes afroamericanos y 27,9 % caucásicos. Es así como, 204 pacientes pertenecían al género masculino (44,1 %) y 259 de pacientes al género femenino (55,9 %), con una edad media de 58 años. Estos pacientes fueron clasificados según la etapa de la infección, identificándose 214 pacientes con infección moderada con una edad media de 60 años, mientras que los 141 pacientes clasificados como críticos que ingresaron a UCI presentaron una edad media de 64 años y pertenecieron al sexo masculino. Este estudio permite observar de manera clara que la edad y el sexo del paciente son variables fundamentales en la predicción del riesgo que tiene el enfermo de ingresar a UCI debido a una evolución grave de la enfermedad COVID-19.

Finalmente, en el estudio de Chen et al., (2020) participaron 99 pacientes ingresados por enfermedad COVID-19 con neumonía, la media de edad de los pacientes fue de 55 años en un rango de 21 a 82 años, con un total de 32 pacientes de sexo femenino y 67 de sexo masculino. De los pacientes ingresados en fase tres de la enfermedad, 22 se encontraban en un rango de edad de 60 a 69 años mientras 15 pacientes fueron mayores a 70 años. Este estudio evidencio de manera clara que los pacientes en edades jóvenes tienen una menor probabilidad de evolucionar a estadios graves de la COVID-19, mientras los pacientes de edad avanzada y género masculino tienen mayor tendencia a evolucionar hacia la fase grave de esta patología.

Tomados en conjunto, los resultados de las investigaciones reportados en los artículos seleccionados para este trabajo muestran que individuos de sexo masculino con edades mayores a los 60 años, independiente de su etnia, presentan una mayor tendencia a evolucionar a la fase grave de la enfermedad que su contraparte menor de 60 años y de sexo femenino.

4.3. Expresión de citocinas en las fases de la enfermedad asociadas a la edad

Como segundo punto del análisis de los artículos seleccionados para el presente trabajo, se establecieron las relaciones entre la expresión de citocinas con la edad de los pacientes con enfermedad activa producida por el SARS-CoV-2.

Dentro del estudio de Wu et al., (2020) se analizaron los niveles séricos de citocinas en pacientes con COVID-19. En la fase leve/moderada en pacientes con un rango de edad 38-66 años con una media de 56 años, se determinó las concentraciones de las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias INF- γ , IL-10, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-2 las cuales se encontraban dentro de los valores normales. Sin embargo, en la fase tres o severa donde el rango de edad fue 54 a 72 años, con una edad media de 62 años, se expresó un aumento únicamente en la concentración de la citocina interleucina 6 (IL-6). Finalmente, tanto entre los pacientes con una edad media de 56 años en la fase leve/moderada de la enfermedad y 62 años en la fase grave, no mostraron diferencias significativas en las concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ), interleucina 2 (IL-2) e interleucina 4 (IL-4).

Por otra parte, Wang et al., (2020) determinó en su estudio que los pacientes que ingresaron a la fase grave de la enfermedad COVID-19 y que estuvieron internados en la UCI, pertenecieron al rango de edad entre 49 a 72 años con una edad media de 58 años y expresaron las citocinas proinflamatorias IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α e IFN- γ dentro de los rangos normales. Sin embargo, se observó un aumento significativo en la IL-6 en pacientes solamente en fase grave de la infección. Estos resultados confirman los hallazgos del estudio de Wu et al. (2020) con relación a la expresión de citocinas en la fase grave de la COVID-19.

Chen et al., (2020), determinó en su estudio que 10 pacientes mayores a 50 años ingresaron a fase severa del COVID-19 y 5 pacientes mayores a 50 años pertenecieron a la fase moderada de la enfermedad. La media de edad en la fase grave fue 61 años que fue significativamente mayor a la media de edad de los casos moderados que fue 52 años. En la fase grave se presentó una significativa elevación de las citocinas proinflamatorias interleucina 2R (IL-2R), IL-6, IL-10 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), en comparación de la fase moderada donde solamente se observó un aumento en la IL-6, mostrando que las otras citocinas que se analizaron como: IL-1 β , IL-2R, IL-8, IL-10, TNF- α no tuvieron variaciones de

importancia en su concentración sanguínea en la fase moderada de la enfermedad. En este estudio se observa que a pesar de que los individuos en fase grave de la enfermedad se encontraran en el mismo rango de edad que los precedentes, se obtuvieron elevaciones significativas de un mayor número de citocinas proinflamatorias que lo reportado en los estudios precedentes.

El grupo de Carsetti et al., (2020), cuya población de estudio estaba constituida por pacientes graves con COVID-19 con edad media de 65 años, en un rango de 30 a 90 años, mientras que los individuos con síntomas leves de la enfermedad o en fase leve/moderada tenía una media de 55,2 años en un rango de 48 a 64 años, relacionó la concentración de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) con la de linfocitos NK en los pacientes ubicados en cada una de las fases clínicas de la infección por SARS-CoV-2, encontrando que en los pacientes con COVID-19 grave un notable incremento de PBMC asociado a la disminución de linfocitos NK circulantes, dando lugar a un índice mayor a 1, lo cual no se evidenció en pacientes en fase leve o moderada de la enfermedad.

El análisis de Xie et al., (2021) determinó que seis pacientes mayores a 30 años ingresaron a fase grave de la enfermedad junto con un paciente que tuvo menos de 30 años. La concentración de citocinas en la población con edad < 30 años perteneció a la fase leve/moderada del COVID-19 y presentó un aumento temprano de IL-10, IL-2, IL-6 e IL-4 y concentraciones normales de TNF- α . Por el contrario, en la fase severa las citocinas de mayor expresión fueron la IL-6 y la IL-10, mostrando una tendencia a elevarse en sujetos de mayor edad (≥ 30 años) y que pertenecieron al género masculino, en comparación con los pacientes de menor edad que se encontraban en la fase moderada de la enfermedad.

El estudio de Qin et al. (2020), determinó que en la fase grave la enfermedad del COVID-19 la media de edad fue de 61 años con un rango de 51 a 69 años de los cuales fueron comparados con los pacientes en fase leve/moderada que presentaron una edad media menor que fue de 53 años y pertenecieron al rango de 41 a 62 años. Además, se observó una elevación de la IL-6 en las dos fases de la enfermedad, sin embargo, la expresión de dicha citocina fue mayor en la fase grave y menor en la fase leve/moderada de la enfermedad. Finalmente, se encontraron niveles séricos más altos de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) y quimiocinas (IL-8) en pacientes con COVID-19 en estado grave en comparación con individuos en fase leve/moderada; los niveles de IL-10 se mantuvieron dentro de los valores

de referencia y no hubo diferencia significativa en las diferentes fases de la enfermedad. Al igual que los estudios analizados en precedencia, la elevación de la IL-6 en pacientes con COVID-19 en fase grave permanece una constante a pesar de las diferencias de expresión de otras citocinas reportadas en las investigaciones de los grupos explicadas en párrafos anteriores.

En cuanto al estudio de Xiong et al., (2020) los pacientes que pertenecieron a la fase leve/moderada de la enfermedad del COVID-19 tuvieron una media de edad de 56 años en el rango de 37 a 64 años que fue una edad menor a comparación de la media de edad de 64 años en un rango de edad de 53 a 76 años que tuvieron los pacientes en fase grave. En la expresión de citocinas se observó, tanto en los pacientes en fase leve como en los de la fase grave de la enfermedad, concentraciones elevadas de IL-6, donde se observó una mayor concentración la fase grave de la enfermedad COVID-19. Dentro del presente estudio se denota una correlación directa entre el aumento de la concentración de la citocina IL-6 con la edad avanzada.

Suleyman et al., (2020) estudiaron 275 pacientes pertenecientes a la fase leve/moderada de la enfermedad del COVID-19 con una edad media de 59,8 años y un total de 141 pacientes que pertenecieron a la fase grave de la enfermedad con una media de 63,8 años, que fue una edad mayor al de los casos leves/moderados. Dentro de este grupo, se evaluó la expresión de la IL-6 que presentó una elevada concentración sérica en pacientes que evolucionaron a la fase grave de la enfermedad.

Finalmente, Chen et al., (2020), encontraron que en la fase grave del COVID-19, estuvieron mayormente los pacientes del género masculino y tuvieron una edad media de 55,5 años en el rango 21 a 82 años, donde se identificó que la concentración de IL-6 presentó una elevación significativa que los investigadores asociaron al incremento de la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 en este tipo de pacientes. Los resultados obtenidos del total de artículos analizados sobre la expresión de citocinas en relación con la edad de los pacientes en fase leve/moderada y grave de la enfermedad COVID-19 se resumen en la Tabla 3 y Tabla 4 respectivamente.

Tabla 3.*Citocinas proinflamatorias relevantes en fase 2 por rangos de edad.*

Número de artículo	Autor	Citocinas-rango de referencia (pg/ml)	Concentración citocinas (pg/ml)	Rango edad fase leve/moderada		Media de edad fase leve/moderada (años)
				Edad mínima	Edad máxima	
1	Wu et al., (2020)	INF- γ 0,10 - 7,42	0,66	38	66	52
		IL-10 0,03 - 7,5	2,34			
		TNF- α 0,10 - 9,28	0,10			
		IL-4 0,05 - 7,65	0,24			
		IL-6 0,10 - 8,13	2,21			
		IL-2 0,3 - 5,4	0,36			
3	Chen et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	15,3	55	70	52
4	Carsetti et al., (2020)	* MNKR	<1	48	64	55,2
5	Xie et al., (2021)	IL-10 0,03 - 7,5	11,0	20	29	24,5
		IL-2 0,3 - 5,4	6,4			
		IL-6 0,10 - 8,13	19,6			
		IL-4 0,05 - 7,65	12,1			
6	Qin et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	13,3	41	62	53
7	Xiong et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	11,8	37	64	56
8	Suleyman et al., 2020	IL-6 0,10 - 8,13	13,13	50	60	59,8

* Índice monocitos / NK (N <1)

Tabla 4.*Citocinas proinflamatorias relevantes en la fase 3 por rangos de edad.*

Número de artículo	Autor	Citocinas rango de referencia (pg/ml)	Concentración citocinas (pg/ml)	Rango edad fase grave		Media de edad fase grave (años)
				Edad mínima	Edad máxima	
1	Wu et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	18,15	54	72	62
2	Wenjun et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	26,87	49	72	58
3	Chen et al., (2020)	IL-2R* 223 - 710	1270,0*	55	70	61
		IL-6 0,10 - 8,13	41,50			
		IL-10 0,03 - 7,5	10,80			
		TNF-α 0,10 -9,28	10,50			
4	Carsetti et al., (2020)	MNKR**	>1	30	90	65
5	Xie et al., (2021)	IL-10 0,03 - 7,5	8,00	30	40	34,3
		IL-6 0,10 - 8,13	20,00			
		TNF-α 0,10 -9,28	8,7			
6	Qin et al., (2020)	IL-2R* 223 - 710	757,0*	51	69	61
		IL-6 0,10 - 8,13	25,00			
7	Xiong et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	33,00	53	76	64
8	Suleyman et al., 2020	IL-6 0,10 - 8,13	8,00	60	70	63,8
9	Chen et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	7,90	21	82	55,5

*ILR2 medido en U/mL

4.4. Expresión de citocinas asociadas al sexo

En el estudio de Wu et al., (2020) se determinó que la proporción del género masculino (n=63) fue mayor que el género femenino (n=40) en las fases leve, leve/moderada y severa de la COVID-19. Los investigadores observaron que todos los pacientes que se encontraban en la fase leve de la enfermedad presentaron una expresión de citocinas proinflamatorias dentro de los rangos normales. En la fase severa, donde se evidenció un mayor número de hombres (n=27) que de mujeres (n=12), se observó un incremento significativo únicamente de la interleucina 6 (IL-6) mientras que las otras citocinas analizadas: la interleucina 10 (IL-10), la interleucina 2 (IL-2), la interleucina 4 (IL-4), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ) no presentaron aumentos significativos entre la fase moderada y grave de la enfermedad.

Dentro del estudio de Wang et al., (2020) participaron once pacientes con neumonía provocada por la fase tres o grave de la enfermedad COVID-19 y estuvieron en estado crítico, de los cuales, 10 pacientes pertenecieron al género masculino y 1 paciente perteneció al género femenino. Se determinó que los pacientes que pertenecieron en mayor porcentaje al género masculino presentaron un aumento de la secreción de IL-6 en sangre periférica, que fue el factor de riesgo más elevado de la liberación de citocinas en la neumonía provocada por el SARS-CoV-2. Sin embargo, todos los pacientes del estudio tuvieron una expresión leve de otras citocinas como: IL-2, IL-4, IL-10, e IFN- γ , TNF- α que disminuyeron posterior al tratamiento suministrado.

Chen et al., (2020) determinó una mayor incidencia de la enfermedad por SARS-CoV-2, en el género masculino donde ingresaron 17 pacientes y una incidencia menor en el género femenino con 4 pacientes. La mayor parte de pacientes hombres (n=7) pertenecieron a la fase tres o grave de la enfermedad y el resto de las pacientes (n=10) pertenecieron a la fase dos o moderada de la enfermedad, junto con cuatro pacientes del género femenino. Posteriormente, se observó que las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias como: IL-2R, IL-6, TNF- α e IL-10 aumentaron en la mayor parte de los casos graves y en menor concentración en casos moderados o fase dos ya que presentó únicamente la elevación de la IL-6, lo que indicó que la liberación de citocinas está asociada con la gravedad de la enfermedad y el género masculino fue más susceptible a la infección por SARS-CoV-2 que las mujeres.

Asimismo, en el estudio de Carsetti et al., (2020) se determinó que de los 16 pacientes que pertenecieron a la fase moderada y grave de la enfermedad de COVID-19, la mayor parte fueron del género masculino (fase moderada n=5 ; fase grave n=6) y en menor cantidad el género femenino (fase moderada n=3 ; fase grave n=2) donde se observó un aumento significativo de citocinas inflamatorias producidas por monocitos intermedios (expresan los marcadores CD14 + CD16+) presentando un índice monocitos / NK (MNKR) menor a 1 en los pacientes que se encontraron en estado moderado y en estado grave de la enfermedad COVID-19 se observó un aumento en el índice MNKR que fue mayor a 1.

En el estudio de Xie et al., (2021) se encontró que a la fase leve/ moderada de la enfermedad COVID-19 pertenecieron 80 mujeres y 39 hombres y se presentó un aumento de la citocina IL-2 y valores normales de TNF- α e IL-4. Por el contrario, los pacientes que llegaron a la fase severa de la infección fueron solamente 7 hombres y ninguna mujer, indicando que los hombres son más susceptibles a pertenecer a la fase grave de la enfermedad. Asimismo, las citocinas con mayor expresión fueron IL-6 e IL-10 que presentaron una tendencia a elevarse mayormente en los hombres con edad mayor a 30 años y en fase severa a comparación de los pacientes del género femenino, donde la mayor frecuencia perteneció a la fase moderada y no presentó un aumento significativo en la concentración citocinas IL-4, TNF α e IFN- γ .

En el estudio de Qin et al., (2020) se identificó que la mayor parte de la población de estudio pertenecieron al género masculino que fueron 235 pacientes, donde se encontraron en la fase dos o moderada (n=80 pacientes) y en la fase tres o severa (n=155). Además, las pacientes del género femenino fueron 217 pacientes, donde se encontraron pacientes en la fase 2 (n=86) y fase 3 (n=131) de la enfermedad. Es así, que se determinó que las citocinas proinflamatorias se encontraron más elevadas en los pacientes que pertenecieron a la fase 3 que pertenecieron y en menor concentración en pacientes que se encontraron en la fase 2 o moderada de la enfermedad COVID-19, la diferencia fue significativa en dichas citocinas: TNF- α (fase 2: 8,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en comparación a fase 3: 8,7 $\mu\text{g}/\text{mL}$), IL-2R (fase 2: 663,5 U/mL en comparación a fase 3: 757,0 U/mL), IL-6 (fase 2: 13,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, en comparación a fase 3: 25,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Posteriormente, las demás citocinas como: IL-1 β , IL-8 e IL-10 no presentaron una variación significativa en su concentración entre las dos fases de la enfermedad COVID-19.

Así mismo, en el estudio de Xiong et al., (2020) se determinó que, de los 116 pacientes estudiados, la mayor cantidad de pacientes pertenecieron al género masculino (n=80) de los

cuales 38 pacientes estuvieron en la fase grave de la enfermedad y 42 pacientes estuvieron en la fase moderada, y en menor cantidad perteneció el género femenino (n=36) de las cuales 17 mujeres estuvieron en fase grave de la enfermedad. La desregulación inmunológica causó una elevación de componentes inflamatorios como la IL-6 donde en casos leves/moderado su concentración tuvo un aumento menor a comparación de los niveles más elevados de la IL-6 en los casos graves de la enfermedad COVID-19. Evidenciando que los pacientes de género masculino, con mayor edad y con varias comorbilidades, tuvieron más susceptibilidad de tener la enfermedad de COVID-19 y estuvo más asociado a la muerte de los pacientes al progresar la enfermedad a comparación de las mujeres que presentaron la enfermedad.

En cambio, en el estudio Suleyman et al., 2020 se identificó que la enfermedad del COVID-19 infectó en mayor frecuencia a la población del género masculino, de los cuales 85 pacientes estuvieron en la fase leve/moderada de la enfermedad y 80 pacientes se encontraron en la fase severa e ingresaron a UCI, y a comparación del género femenino la mayoría de pacientes (n=190) permanecieron a la fase moderada de la enfermedad y solamente una mínima cantidad de pacientes del género femenino (n= 61) ingresaron en la fase severa o grave de la enfermedad. El grupo reportó que los pacientes en fase grave o severa de la enfermedad presentaron una concentración sérica elevada de IL-6, además de otros marcadores inflamatorios como lactato deshidrogenasa (LDH) y procalcitonina, entre otros.

Por último, en el estudio de Chen et al., (2020) se identificó que de 99 pacientes con neumonía provocada por la enfermedad COVID-19, la mayor parte de los pacientes fueron del género masculino (n=67) y el resto perteneció al género femenino (n=32). Seguidamente, se estudió los marcadores inflamatorios donde se determinó que los pacientes presentaron una elevación de la IL-6, junto con el aumento de varios marcadores inflamatorios donde se estableció que la enfermedad del COVID-19, pudo afectar en mayor proporción a pacientes del género masculino que tuvieron mayor edad y comorbilidades, lo que provocó la desregulación de citocinas proinflamatorias, es decir, un aumento descontrolado de IL-6, dando paso a la generación de patologías respiratorias y síndrome respiratorio agudo grave. El presente estudio resume los resultados obtenidos sobre la expresión de citocinas en base al género masculino y femenino en la Tabla 5 y Tabla 6.

Tabla 5.*Citocinas proinflamatorias relevantes en la fase 2 por género*

Número de artículo	Autor	Citocinas-Rango de referencia (pg/ml)	Concentración Citocinas (pg/ml)	Frecuencias pacientes Masculinos Fase leve/moderada	Frecuencias pacientes Femenino Fase leve/moderada
1	Wu et al., (2020)	INF- γ 0,10 -7,42	0,66	18	14
		IL-10 0,03 - 7,5	2,34		
		TNF- α 0,10 -9,28	0,10		
		IL-4 0,05 - 7,65	0,24		
		IL-6 0,10 - 8,13	2,21		
		IL-2 0,3 - 5,4	0,36		
3	Chen et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	15,3	10	4
4	Carsetti et al., (2020)	MNKR**	<1**	5	3
5	Xie et al., (2021)	IL-10 0,03 - 7,5	11,0	39	80
		IL-2 0,3 - 5,4	6,4		
		IL-6 0,10 - 8,13	19,6		
		IL-4 0,05 - 7,65	12,1		
6	Qin et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	13,3	80	86
7	Xiong et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	11,8	42	19
8	Suleyman et al., 2020	IL-6 0,10 - 8,13	13,13	85	190
			TOTAL	279	396

** Índice monocitos / NK (N <1)

Tabla 6.*Citocinas proinflamatorias relevantes en la fase 3 por género*

Número de artículo	Autor	Citocinas-Rango de referencia (pg/ml)	Concentración Citocinas (pg/ml)	Frecuencias pacientes Masculino Fase grave	Frecuencias pacientes Femenino Fase grave
1	Wu et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	18,15	27	12
2	Wenjun et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	26,87	10	1
3	Chen et al., (2020)	IL-2R* 223 - 710	1270,0*	7	0
		IL-6 0,10 - 8,13	41,50		
		IL-10 0,03 - 7,5	10,80		
		TNF-α 0,10 -9,28	10,50		
4	Carsetti et al., (2020)	MNKR**	>1**	6	2
5	Xie et al., (2021)	IL-10 0,03 - 7,5	8,00	7	0
		IL-6 0,10 - 8,13	20,00		
6	Qin et al., (2020)	TNF-α 0,10 -9,28	8,7	155	131
		IL-2R* 223 - 710	757,0*		
		IL-6 0,10 - 8,13	25,00		
7	Xiong et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	33,00	38	17
8	Suleyman et al., 2020	IL-6 0,10 - 8,13	8,00	80	61
9	Chen et al., (2020)	IL-6 0,10 - 8,13	7,90	61	32
TOTAL				391	256

*ILR2 medido en U/mL; ** Índice monocitos / NK (N <1)

4.5. Expresión de citocinas asociadas a las comorbilidades.

En la actual pandemia se ha relacionado una mayor incidencia de COVID-19 grave y mortal con el aumento de la edad, dicha incidencia se puede atribuir en parte a las condiciones comórbidas de los pacientes al ingreso hospitalario.

La frecuencia de comorbilidades expresadas en el estudio de Wu et al., (2020) se determinó en 71 pacientes confirmados con COVID-19. En el grupo estudiado hubo un total de 16 pacientes que mencionaron tener problemas de hipertensión, de los cuales cuatro pacientes pertenecieron a la fase moderada de la enfermedad y 12 pacientes a la fase grave. Asimismo, 14 pacientes presentaron diabetes, seis pacientes pertenecieron a la fase moderada y ocho pacientes a la fase grave. También, hubo un total de 12 pacientes con enfermedad cardiovascular, de los cuales tres pacientes pertenecieron la fase moderada y nueve pacientes a la fase grave de la enfermedad. De igual manera, hubo dos pacientes que presentaban enfermedad pulmonar obstructiva, un paciente perteneció a la fase moderada de la enfermedad y un paciente a la fase grave. Finalmente, hubo seis pacientes que presentaba neoplasias, donde un paciente perteneció a la fase moderada y cinco pacientes a la fase grave.

Por otro lado, en el estudio de Wang et al., (2020) se determinó que en una población de 11 pacientes críticos (Fase 3) ingresados a UCI con neumonía, cinco pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular y cuatro pacientes tenían antecedentes de diabetes tipo 2. Dentro del grupo con antecedentes de enfermedad cardiovascular, tres pacientes refirieron tener problemas de hipertensión. Asimismo, dos pacientes presentaron enfermedades respiratorias y 1 paciente presentó neoplasia.

Chen et al., (2020) determinó en su población de 21 pacientes un total de siete pacientes que presentaban una o varias comorbilidades. El estudio se enfocó en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus. De la subpoblación con comorbilidades hubo cinco pacientes con hipertensión, donde cuatro pacientes se clasificaron en la fase dos de la enfermedad y un paciente en la fase tres. También, hubo tres pacientes que presentaron diabetes mellitus, donde dos pacientes fueron clasificados en la fase dos y un paciente en la fase tres.

En cambio, Carsetti et al., (2020), clasificó a la población de estudio en asintomáticos infectados por SARS-CoV-2 y pacientes con la enfermedad, tanto en fase leve, como severa. Se determinó un total de 8 pacientes que presentaron la enfermedad con COVID-19 leve y 8 pacientes en fase severa de la enfermedad. Además, hubo 20 pacientes asintomáticos contagiados por SARS-CoV-2. Finalmente, fueron descritos un total de 28 pacientes sin comorbilidades y sanos.

Xie et al., (2021), clasificó a su población de estudio en cuatro comorbilidades; hubo un total de tres pacientes mayores a 30 años que presentaban hipertensión arterial, de igual manera, hubo un total de seis pacientes mayores a 30 años y dos pacientes menores a 30 años con hiperlipemia. Asimismo, hubo dos pacientes mayores a 30 años con hipercolesterolemia y dos pacientes menores a 30 años. Finalmente, siete pacientes mayores a 30 años presentaron hiperuricemia y dos pacientes eran menores a 30 años.

Por otro lado, en el estudio de Qin et al (2020) fueron descritos un total de 9 comorbilidades. Sin embargo, la mayor incidencia se observó en 6 comorbilidades, donde hubo un total de 135 pacientes que presentaban hipertensión, de los cuales 30 pacientes (18,1 %) ingresaron a fase leve de la enfermedad y 105 pacientes (36,7 %) en fase grave. También, 12 pacientes presentaron enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), donde hubo tres pacientes (1,8 %) en fase leve de la enfermedad y 9 pacientes (3,1 %) en fase grave. De la misma manera, 27 pacientes presentaban enfermedad cardiovascular de los cuales tres pacientes ingresaron a fase leve de la enfermedad y 24 pacientes a fase grave. Igualmente, hubo 11 pacientes con enfermedad cerebrovascular, de los cuales 3 (1,8 %) ingresaron a fase leve de la enfermedad y 8 pacientes a fase grave. Asimismo, 6 pacientes presentaron enfermedad renal, donde 3 pacientes (1,8 %) estuvieron en fase leve de la enfermedad y 3 pacientes (1,0 %) en fase grave. Finalmente, hubo 75 pacientes con diabetes mellitus, de los cuales 22 pacientes (13,3 %) ingresaron a fase leve de la enfermedad y 53 pacientes (18,5 %) a fase grave.

El estudio de Xiong et al., (2020) describió las características clínicas de 116 pacientes, y se observó que 59 pacientes no presentaban comorbilidades existentes, representando así el 50,9% del total de la población estudiada. Sin embargo, hubo un total de 45 pacientes que presentaban hipertensión, donde 19 pacientes (31,1 %) se mantuvieron en fase leve y 11 pacientes (47,3 %) ingresaron a fase grave de la enfermedad. También, un total de 19 pacientes (16,4 %) presentaban diabetes, donde 8 pacientes (13,1 %) ingresaron a fase leve y 11 pacientes

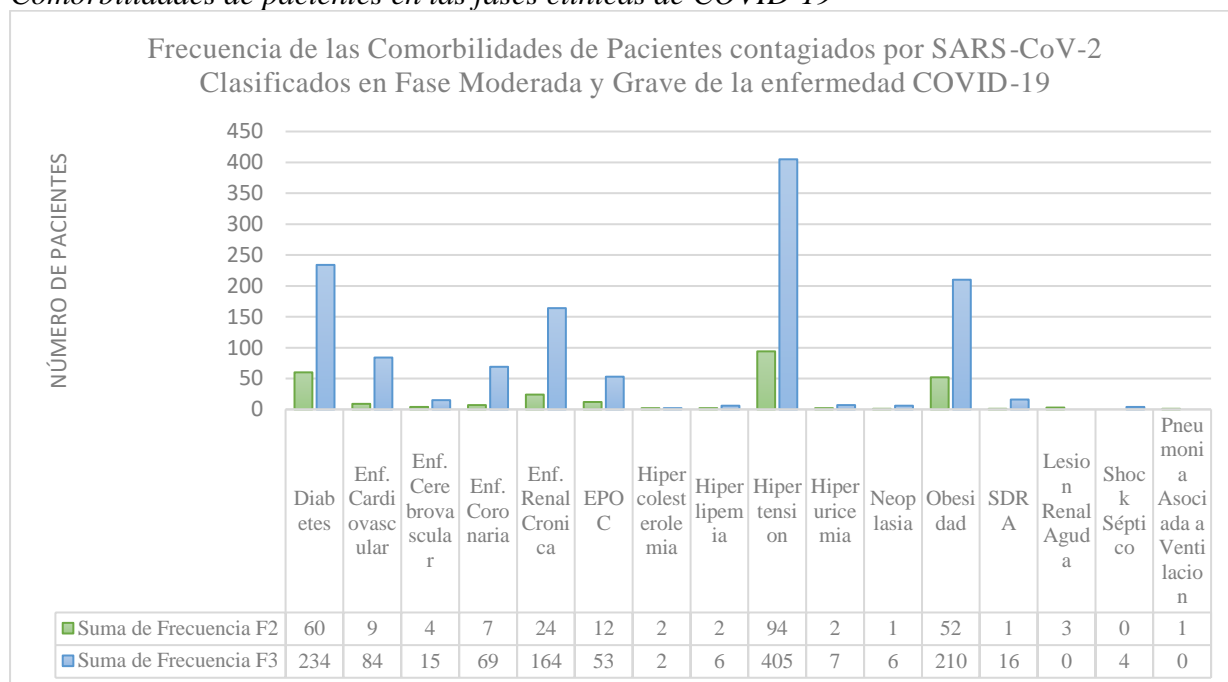
(20 %) a fase grave de la enfermedad. De igual manera, hubo un total de 17 pacientes que presentaron enfermedad coronaria; hubo 4 pacientes que ingresaron a fase leve (6,6 %) y 13 pacientes (13,6 %) a fase grave de la enfermedad. Por otro lado, del total de 8 pacientes con enfermedades cerebrovasculares, solo un paciente se encontraba en fase leve (1,6 %) y 7 pacientes en fase grave de la enfermedad (12,7 %). Finalmente, no hubo pacientes que tuvieron enfermedad renal crónica e ingresaron a las clasificaciones de la infección por SARS-CoV-2.

Suleyman et al., (2020) determinó es su población de estudio a pacientes ingresados a fase grave de la enfermedad y pacientes sin admisión a cuidado hospitalario. Se observó que, del total de 463 pacientes, 355 ingresaron a fase grave de la enfermedad, donde, del total en fase grave, 75 pacientes (26,2 %) presentaban obesidad peligrosa, 156 pacientes (43,4 %) diabetes mellitus, 258 pacientes (72,7 %) hipertensión, 161 pacientes (58,9 %) enfermedad renal crónica, 56 pacientes arteriopatía coronaria, 43 pacientes (12,3 %) cáncer, 137 (38,5 %) tenían historia de fumadores y finalmente, 46 pacientes (13,3 %) insuficiencia cardiaca.

Finalmente, Chen et al., (2020) fueron descritos del total de 99 pacientes con la enfermedad de COVID-19 en fase moderada a 50 (51 %) pacientes tenían enfermedades crónicas, incluidas enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, enfermedades del sistema endocrino, enfermedades del sistema digestivo, enfermedades del sistema respiratorio, tumores malignos y enfermedades del sistema nervioso, donde la mayor proporción pertenecían a pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo, con un total de 17 pacientes y en menor proporción con un paciente (1 %) con neumonía asociada a ventilación.

Los resultados obtenidos en base a la frecuencia de comorbilidades se resumen en la Figura 3.

Figura 3.
Comorbilidades de pacientes en las fases clínicas de COVID-19



4.6. Correlación nivel de secreción de citocinas proinflamatorias con variables epidemiológicas.

Del total de los artículos analizados, durante la pandemia provocada por el SARS-CoV-2 en el periodo de enero 2020 a mayo 2021, se identificaron nueve citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias que se expresaron en la fase leve/moderada (fase 2) y grave (fase 3) de la enfermedad COVID-19. Las citocinas proinflamatorias que se expresaron con mayor frecuencia en la fase grave de la enfermedad por SARS-CoV-2 determinadas en el presente estudio fueron: la interleucina 6 (IL-6) presentando una concentración media de 22,92 $\mu\text{g/mL}$ (VR: 0,10-8,13 $\mu\text{g/mL}$) y la interleucina 2R (IL-2R) con una concentración media de 1013,3 U/mL (VR: 223 - 710 U/mL).

Por otro lado, en la fase leve a moderada de la enfermedad COVID-19 se determinó que la expresión de las citocinas mencionadas en los estudios como: $\text{INF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$, IL-4, IL-2, IL-8 fueron poco significativas para establecer una correlación con la gravedad de la enfermedad COVID-19 debido a que presentaban concentraciones dentro del rango de referencia establecido. Sin embargo, solamente la IL-6 fue la que se expresó en mayor concentración con un valor medio de 9,38 $\mu\text{g/mL}$ en pacientes del género femenino y masculino que tuvieron una edad media de 42 años.

Asimismo, se identificó que en la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2, la mayor expresión de citocinas proinflamatorias (IL-6 e IL-2R) fue en el género masculino con una frecuencia media de 46 y 78 pacientes que pertenecieron al rango de edad entre 60 a 70 años. Al igual que en el género femenino, las mujeres que ingresaron a la fase grave de la enfermedad presentaron una elevación de las mismas citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-2R, con la diferencia que en esta fase estuvieron una cantidad menor de pacientes mujeres.

En cambio, se identificó que hay una mayor cantidad de hombres, adultos mayores, con un rango de edad media de 60-70 años que pertenecieron a la fase grave de la enfermedad por SARS-CoV-2 y tuvieron una mayor expresión de citocinas proinflamatorias (IL-6 y IL-2R), a comparación de las mujeres que pertenecieron al mismo rango de edad, pero en menor cantidad ingresaron a la fase grave de la enfermedad COVID-19. Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 7a y 7b y en las Figuras 4 y 5.

Tabla 7a.*Correlación nivel citocinas proinflamatorias según la edad y sexo en fase 2.*

Citocinas	Valor de referencia (pg/mL)	Concentración media	Edad Promedio (años)	Media pacientes masculinos.	Media pacientes femeninos.
INF- γ	0,10 -7,42	0,66	61	18	14
TNF- α	0,10 -9,28	5,18	48	36	35
IL-10	0,03 - 7,5	5,83	46	25	15
IL-4	0,05 - 7,65	6,17	44	18	14
IL-2	0,3 - 5,4	3,38	44	22	21
IL-8	0,10 – 62	12,35	50	46	45
IL-6	0,10 - 8,13	9,38	42	50	57
IL-1 β	0,5 - 5,0	5,0	51	10	45
IL-2R*	223 - 710	558,25	51	10	4
MNKR**	<1	<1	55	5	3

*ILR2 medido en U/mL; ** Índice monocitos / NK (N <1)

Tabla 8b.*Correlación nivel citocinas proinflamatorias según la edad y sexo en fase 3.*

Citocina	Valor de referencia (pg/mL)	Concentración media	Edad Promedio	Media pacientes masculinos	Media pacientes femeninos
INF- γ	0,10 -7,42	1,02	60	18	6,5
TNF- α	0,10 -9,28	5,25	65	87	131
IL-10	0,03 - 7,5	6,85	66	17	32
IL-4	0,05 - 7,65	0,11	68	18	32
IL-2	0,3 - 5,4	1,05	65	12,5	52
IL-8	0,10 – 62	26,65	70	45	65,5
IL-6	0,10 - 8,13	22,92	68	46	44
IL-1 β	0,5 - 5,0	5,0	65	10	65.5
IL-2R*	223 - 710	1013,5	65	78	131
MNKR**	<1	>1	62	6	2

*ILR2 medido en U/mL; ** Índice monocitos / NK (N <1)

Figura 4.

Secreción de citocinas proinflamatorias fase 2 según la edad y sexo

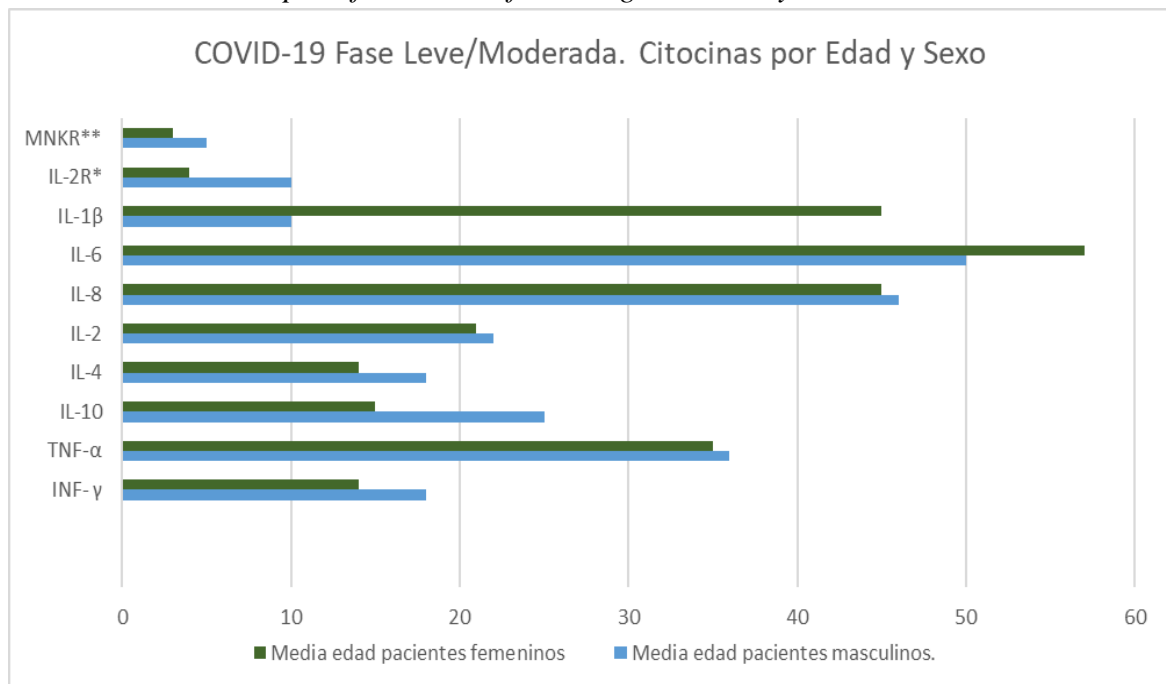
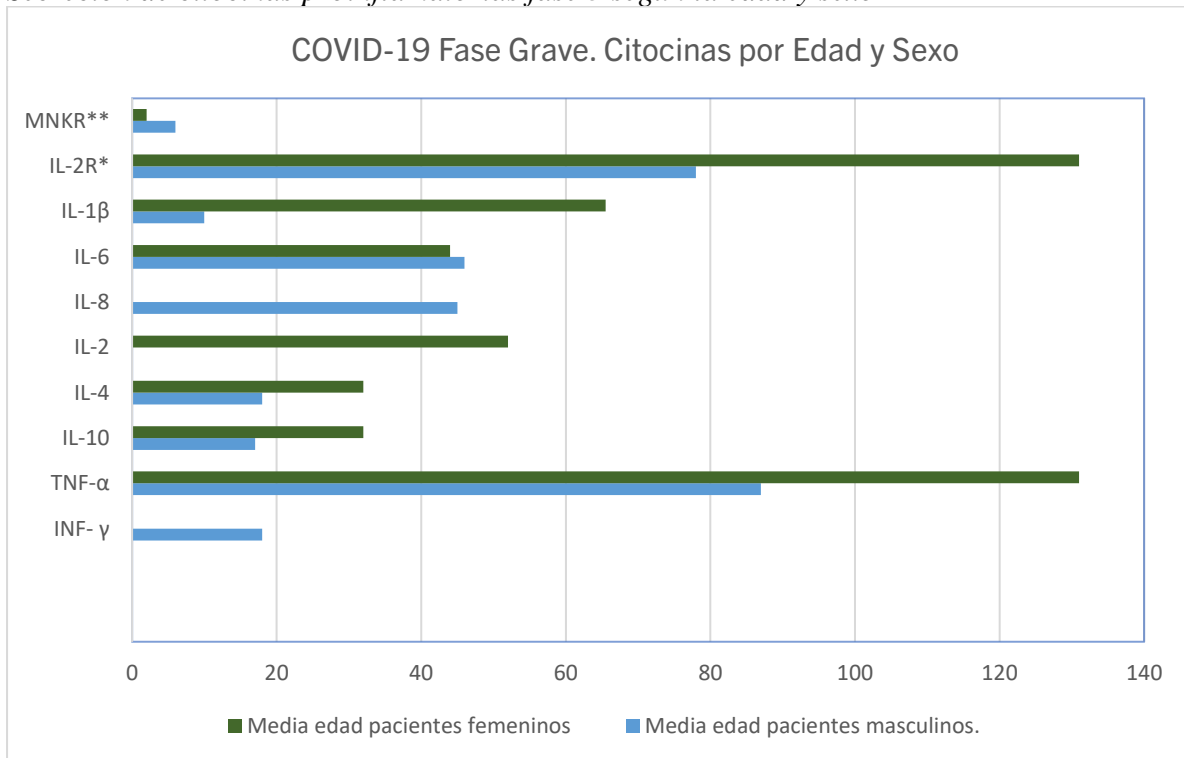


Figura 5.

Secreción de citocinas proinflamatorias fase 3 según la edad y sexo



En base con las comorbilidades preexistentes en los pacientes ingresados a fase moderada y grave de la enfermedad por SARS-CoV-2, se determinó que hay una mayor frecuencia de cuatro comorbilidades que se evidencian en los artículos analizados. Es por esto que, dentro de la expresión de citocinas, se determinó una elevada frecuencia de IL-6 e IL-2R en los pacientes con hipertensión (n=94), diabetes mellitus (n=60), obesidad (n=52) y enfermedad renal crónica (n=27). De igual manera, dentro de la fase grave de la enfermedad, se denota una frecuencia aún más alta de pacientes con hipertensión (n=408), diabetes mellitus (n=235), obesidad (n=210) y enfermedad renal crónica (n=164). En relación con las citocinas TNF- α , IL-10, IL-8, IL-1 β , IL-2R, estudiadas en la fase moderada de la enfermedad, hubo una media de 34 pacientes con hipertensión, 24 pacientes con diabetes mellitus, 2 pacientes con obesidad y 3 pacientes con enfermedad renal crónica. En cambio, en la fase grave de la enfermedad, hubo una media de 62 pacientes con diabetes mellitus, 127 pacientes con hipertensión, 3 pacientes con enfermedad renal crónica y ningún paciente presentó obesidad. Finalmente, los resultados obtenidos con respecto a la correlación entre el nivel de secreción de citocinas proinflamatorias y las variables epidemiológicas, tanto en la fase moderada y grave de la enfermedad COVID-19, se resumen en las tablas 8a y 8b respectivamente.

Tabla 8a.

Correlación entre el nivel de secreción de citocinas proinflamatorias y las variables epidemiológicas en la fase 2 de COVID-19

Citocina	Valor de referencia (pg/mL)	Concentración media	Edad Promedio (años)	Media pacientes masculinos.	Media pacientes femeninos.	Suma de Frecuencias Pacientes con Comorbilidades				
						Diabetes	Hipertensión	Enfermedad Renal Crónica	EPOC	Obesidad
INF- γ	0,10 -7,42	0,66	61	18	14	6	4	0	1	0
TNF- α	0,10 -9,28	5,18	48	36	35	30	38	3	4	2
IL-10	0,03 - 7,5	5,83	46	25	15	30	38	3	4	0
IL-4	0,05 - 7,65	6,17	44	18	14	6	4	0	1	0
IL-2	0,3 - 5,4	3,38	44	22	21	6	4	0	1	0
IL-8	0,10 - 62	12,35	50	46	45	24	34	3	3	0
IL-6	0,10 - 8,13	9,38	42	50	57	60	94	27	12	52
IL-1 β	0,5 - 5,0	5,0	51	10	45	24	34	3	3	0
IL-2R*	223 - 710	558,25	51	10	4	24	34	3	3	0
MNKR**	<1	<1	55	5	3	-	-	-	-	-

*ILR2 medido en U/mL; ** Índice monocitos / NK (N <1)

Tabla 8b.

Correlación entre el nivel de secreción de citocinas proinflamatorias y las variables epidemiológicas en la fase 3 de COVID-19

Citocina	Valor de referencia (pg/mL)	Concentración media	Edad Promedio (años)	Media pacientes masculinos.	Media pacientes femeninos.	Suma de Frecuencias Pacientes con Comorbilidades				
						Diabetes	Hipertensión	Enfermedad Renal Crónica	EPOC	Obesidad
INF- γ	0,10 -7,42	1,02	60	18	6,5	12	12	0	3	0
TNF- α	0,10 -9,28	5,25	65	87	131	68	124	3	12	0
IL-10	0,03 - 7,5	6,85	66	17	32	68	124	3	12	0
IL-4	0,05 - 7,65	0,11	68	18	32	8	15	0	1	0
IL-2	0,3 - 5,4	1,05	65	12,5	52	12	15	0	3	0
IL-8	0,10 - 62	26,65	70	45	65,5	56	109	3	9	0
IL-6	0,10 - 8,13	22,92	68	46	44	235	408	164	53	210
IL-1 β	0,5 - 5,0	5,0	65	10	65,5	56	109	3	9	0
IL-2R*	223 - 710	1013,5	65	78	131	56	109	3	9	0
MNKR**	<1	>1	62	6	2	-	-	-	-	-

*ILR2 medido en U/mL; ** Índice monocitos / NK (N <1)

DISCUSIÓN

El presente estudio fue una revisión bibliográfica narrativa basada en el análisis de nueve artículos científicos revisados por pares y publicados en revistas cuyo índice de calidad ha sido evaluado por la plataforma Scimago Journal Rank (SJR), que se encuentran en los cuartiles 1 y 2, sobre la expresión de citocinas y su relación con la gravedad de la infección ocasionada por el virus SARS-CoV-2, en pacientes con comorbilidades crónicas graves.

Los resultados obtenidos del análisis de los artículos seleccionados mostraron que la edad es uno de los factores determinantes del tipo de evolución clínica del paciente. Así, todos los trabajos estudiados encontraron que el rango de prevalencia en base a la edad promedio de pacientes en fase grave de la enfermedad es de 60 a 70 años y en la fase leve/moderada de 42 a 61 años. Estos hallazgos coinciden con lo reportado en otros trabajos científicos, donde se ha encontrado que adultos mayores sujetos a infecciones virales, tienen mayor tendencia de evolucionar a estados críticos de la enfermedad debido al proceso de inmunosenescencia celular, ya que su evolución se relaciona con la edad del sistema inmune innato, y da como resultado una disminución en la respuesta contra infecciones bacterianas, parasitarias o virales. Dicha alteración permitirá una vulnerabilidad y una respuesta alterada en la expresión citoquinas (Napoli et al., 2020). Además, Nidadavolu & Walston, (2021) describieron en su estudio que tanto la respuesta de citocinas activadoras, células dendríticas y los receptores tipo toll (TLR) no serán controladas. Del mismo modo, existe un cambio de la respuesta celular de citocinas de tipo 1 a una respuesta humoral de tipo 2 en el envejecimiento; así como una expresión crónica y descontrolada de citocinas proinflamatorias de bajo grado debido, en parte, a la mayor presencia de células senescentes (Bartleson et al., 2021).

Con respecto al sexo femenino, se determinó en el presente estudio una menor frecuencia de pacientes mujeres que ingresaron a fase grave de la enfermedad, pero hubo una mayor expresión de TNF- α . Si bien es cierto que el sexo es una variable importante en la evolución agravante de SARS-CoV-2, nuestro estudio determinó que existe una mayor frecuencia de pacientes mujeres en fase moderada de la enfermedad, lo que sugiere una menor probabilidad de desarrollar en un grado elevado los síntomas característicos de COVID-19. En el estudio de Yuan et al., (2021) fue analizada la interrogante si el sexo pudiera ser un factor que afecte la infección y la patogenia del SARS-CoV-2. Los resultados obtenidos en hámsteres

sirios arrojan que, a diferencia de los machos, los hámsteres hembra, especialmente los que tenían una inoculación de carga viral más baja, mostraron lesiones pulmonares leves. Es así como en los artículos analizados se observa que los pacientes varones presentaron una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, con síntomas característicos y una evolución más grave que las mujeres. Esto puede deberse a que éstas parecen exhibir una respuesta inmune más fuerte y ordenada caracterizada por una mayor expresión de inmunoglobulina G (IgG) (Yuan et al., 2021).

La citocina proinflamatoria predominante en la fase grave de la enfermedad fue la IL-6 con una concentración media de 22,92 $\mu\text{g/mL}$. Se ha descrito que tanto la IL-6 y TNF- α son moléculas de respuesta inmune temprana; que no solo incrementa la respuesta innata frente a la invasión del SARS-CoV-2 para proporcionar una respuesta, sino que estimula la aparición de nuevas células inmunes destinadas a potenciar esta respuesta (Nidadavolu & Walston, 2021). Por esta razón, el hallazgo común a todos los artículos estudiados determina que la IL-6 se eleva de manera significativa y específica en pacientes con poca o ninguna respuesta al tratamiento que han entrado en la fase grave de la COVID-19. Estas características permiten que tanto la IL-6 como la TNF- α puedan ser considerados marcadores predictivos de la evolución clínica de esta patología. La activación de la IL-6 amplifica la activación de la vía de señalización inflamatoria mediada por el factor nuclear kappa potenciador de la cadena ligera de células B (NF-KB), que a su vez desencadena una reacción de daños y declive fisiopatológico que aumenta la tasa de mortalidad en los pacientes que desarrollan la enfermedad (Nidadavolu & Walston, 2021).

Entre las citocinas circulantes, se ha demostrado en varios estudios que la IL-6 está asociada con la gravedad y la supervivencia en pacientes con COVID-19. El presente estudio confirma este hallazgo y muestra como la IL-6 puede trabajar como un biomarcador efectivo para la predicción de la gravedad de la enfermedad y supervivencia de COVID-19.

Asimismo, en el presente estudio se determinó que los pacientes con neumonía grave mostraron un aumento de IL-6. Se ha sugerido que un aumento de IL-6 es causado por una neumonía grave y la reacción inmunitaria en el pulmón. Es así como esta citocina puede servir como diana para ser bloqueada por medicamentos en fases graves de la enfermedad (Nidadavolu & Walston, 2021).

Por otro lado, se determinó que en la fase grave de la enfermedad existe un aumento de IL-2R con una concentración de 1013,5 U/mL (VR:223 - 710 U/mL), este marcador puede ser de gran ayuda predictiva de la gravedad por COVID-19. El estudio de Ma et al., (2021), menciona que los pacientes con niveles séricos elevados de IL-2R requirieron periodos más altos de estadía en el hospital comparado con los que tenían niveles basales. Además, los pacientes con enfermedad crítica mostraron niveles más altos de IL-2R que aquellos con enfermedad moderada, lo que sugiere que esta citocina sirve como marcador predictivo de la gravedad de la enfermedad. Similar a estos resultados, los reportes de los artículos estudiados para el presente trabajo han encontrado que entre los pacientes que han entrado a la fase clínica grave de COVID - 19, existe una correlación positiva entre la concentración de IL-2R y la gravedad de la enfermedad y que este incremento está asociado con el aumento de la edad en los pacientes estudiados.

Es interesante considerar que la interleucina IL-1 β ha sido un tema de gran estudio últimamente en la actual enfermedad COVID-19 por su mecanismo de regulación antiinflamatoria. Las principales fuentes celulares de IL-1 β son los linfocitos B, células dendríticas y Natural Killer (NK) (Mardi et al., 2021). En la presente revisión se determinó que los pacientes en fase leve/moderada de la enfermedad presentaron concentraciones basales de citocinas antiinflamatorias asociadas, en estos pacientes, a una evolución clínica favorable. Los pacientes adultos no evolucionan a un estadio grave y su recuperación solo se limita a medicación de mantenimiento, sin permanencia hospitalaria en UCI.

En el estudio de Mardi et al., (2021) se describe que la IL-1 β es capaz de ejercer efectos pirogénicos. Además, estimula las células inmunitarias y aumenta la regulación positiva de las moléculas de adhesión en las células endoteliales, promoviendo que las células inmunitarias activadas, como los neutrófilos, migren al sitio de la infección y además inducir a la expresión de múltiples genes que regulan la fiebre, la hipotensión y vasodilatación, lo que conlleva que los pacientes presenten los síntomas característicos de COVID-19. Otra función de la IL-1 β es como un coestimulador de las células T; contribuyen a la producción de anticuerpos dependientes de T de las células B y ayudan a la polarización de otras células, como las células T auxiliares tipo 2 (Th2) y Th17 (Ma et al., 2021). El estudio de Dinarello, (2018), demostró que la biosíntesis de IL-6 a menudo está controlada por IL-1. Por lo tanto, la IL-1 puede ser un factor de crecimiento para la proliferación de células B.

El sistema inmune inicia la activación de varios procesos inflamatorios generados por el huésped para eliminar patógenos como el SARS-CoV-2, sin embargo, una respuesta incontrolada del sistema inmunológico puede causar una patología grave. Una parte importante del proceso inflamatorio es la participación de las citocinas, producidas por células inmunes que incluyen: linfocitos T y B adaptativos, células NK, células dendríticas y macrófagos innatos (Ragab et al., 2020). En la presente revisión bibliográfica se determinó que las células NK innatas y la respuesta de anticuerpos de deficiente duración en pacientes asintomáticos y pacientes con enfermedad leve indican que el COVID-19 grave genera memoria ocasionada por la respuesta inmune adaptativa. Es así como el aumento de citoquinas inflamatorias producidas principalmente por monocitos juega un papel importante en la determinación del daño sistémico y local en COVID-19. Las citocinas inflamatorias son producidas por monocitos intermedios que se expanden en la sangre de pacientes con infecciones graves (Carsetti et al., 2020).

Dentro de las comorbilidades determinadas en el presente estudio, se observó una mayor predisposición de pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus que ingresaron a fase grave de la enfermedad COVID-19. Ciertos posibles factores pronósticos para la enfermedad COVID-19 son la edad, sexo y comorbilidades; si bien es cierto edades mayores y el género masculino son características epidemiológicas relacionadas con una evolución clínica más severa, la prevalencia de diabetes aumenta con la edad en la población de pacientes contagiados por SARS-CoV-2. Es de esta manera, que se ha observado una edad promedio de 60 años y de sexo masculino de los pacientes con COVID-19 con presencia de diabetes. En el estudio de Shi et al., (2020), se determinó que, de una población de 1561 pacientes COVID-19 positivos, 153 pacientes eran diabéticos, donde 31 pacientes no sobrevivieron al transcurso de la enfermedad. Asimismo, entre los pacientes con diabetes que fallecieron en comparación con los sobrevivientes la edad promedio era de 76 años y la mayoría eran hombres y tenían más probabilidades de tener hipertensión. En el presente estudio la edad promedio de pacientes que presentaban diabetes era de 70 años que evolucionaron a fase grave de la enfermedad y eran del sexo masculino, esto puede denotar que tanto los pacientes con COVID-19 con diabetes tuvieron peores resultados en comparación con los pacientes sin diabetes u otra comorbilidad del mismo sexo y edad. La edad avanzada y la hipertensión secundaria a diabetes comórbida pueden contribuir al agravamiento de la enfermedad y posterior fallecimiento.

Por otro lado, se ha descrito que la hipertensión arterial es la comorbilidad más frecuente en pacientes COVID-19. Dentro del estudio de Apicella et al., (2020) se menciona que la alta prevalencia de pacientes COVID-19 con hipertensión arterial puede deberse al uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), principal tratamiento en ambiente hospitalario, ya que la fisiopatología de SARS-CoV-2 se basa en la unión de la proteína Spike (S) con el receptor ACE2 en las células diana. A su vez, ACE2 se expresa tanto en pulmones, corazón, riñones, íleon y cerebro y está involucrado en la respuesta antiinflamatoria. Al iniciar la infección por el SARS-CoV-2, se activa la inmunidad innata donde actúan PRR y se unen a los PAMP desencadenando el inicio de la respuesta inflamatoria contra el virus patógeno generando en el sitio de la infección, una conglomeración de leucocitos, proteínas plasmáticas, quimiocinas y citocinas proinflamatorias para combatir la infección viral (Ragab et al., 2020). Es así como se puede observar en el presente estudio una mayor expresión de IL-6 en pacientes con hipertensión arterial y una mayor frecuencia de pacientes que presentan esta comorbilidad.

Las citocinas son esenciales en el desencadenamiento del proceso inflamatorio, y un aumento agudo incontrolado de las mismas provoca la conocida “tormenta de citocinas” o “linfocitosis hemofagocítica”. La elevación de estas citocinas generan como resultado la infiltración linfocitos T y B, macrófagos y neutrófilos desde la circulación al sitio de la infección, provocando destrucción de los tejidos resultante de la alteración de las interacciones entre células endoteliales, destrucción de la barrera vascular, daño alveolar difuso, desestabilización multisistémica, llegando a generar en última etapa el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) patología pulmonar inflamatoria aguda difusa que provoca la muerte (Ragab et al., 2020).

Por esta razón es fundamental encontrar marcadores precoces que puedan indicarnos de manera temprana la probabilidad de que el paciente evolucione hacia la fase grave de la enfermedad COVID-19. Tomados en conjunto, nuestros resultados han demostrado que el estudio del perfil inmunológico de los pacientes con infección activa por SARS-CoV-2, realizado siguiendo un orden temporal predeterminado, puede darnos información fundamental sobre la evolución del paciente, y permitirá al médico la adopción de medidas terapéuticas adecuadas con el grado de agresividad necesario para cada paciente según el estado inmunológico en tiempo real.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los niveles de IL-6 se elevan más en pacientes que ingresaron a la fase grave de la infección que en los pacientes que se encontraron en la fase leve/moderada de la enfermedad COVID-19.

La IL-6 e IL-2R tuvieron una mayor elevación en el género masculino, entre 60 a 70 años y en pacientes que presentaron comorbilidades como: hipertensión arterial y diabetes mellitus estando directamente relacionados con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

Los adultos mayores con comorbilidades preexistentes y del género masculino, tienen mayor tendencia de evolucionar a estados críticos de la enfermedad debido al proceso de inmunosenescencia celular.

El género femenino tiene menor predisposición de pertenecer a la fase grave de la enfermedad COVID-19 y de expresar la IL-6 a comparación del género masculino que se expresa en mayor cantidad.

La IL-6 e IL-2R podrían usarse como biomarcadores efectivos para determinar evolución de la gravedad de la enfermedad y supervivencia de COVID-19, mientras las comorbilidades o inmunidad deficiente ocasionan una respuesta lenta del interferón 1 (INF-1) y permiten una replicación viral rápida que aumenta el riesgo de generar disfunción multiorgánica, SRDA y shock séptico.

Las citocinas proinflamatorias como: IL-6 e IL-2R pueden ser recomendadas como biomarcadores para determinar la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

Finalmente, al conocer los niveles de citocinas proinflamatorias amplía la visión para aplicar futuros tratamientos y contrarrestar el aumento excesivo de citocinas para evitar la falla multisistémica que afecta a los pacientes en la tercera fase de la COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar Gómez, N. E., Hernández Soto, A. A., & Ibanes Gutiérrez, C. (2020). *Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión*. Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica, 33(3), 143-148. <https://doi.org/10.35366/95651>
- Alejandro García, A., Pavón Romero, G. F., Carreto, Binaghi, L. EL., Bandera Anzaldo, J., & Alvarado Amador, I. (2020). *Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2*. Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica, 33(s1), 5-9. <https://doi.org/10.35366/96667>
- Amador, I., Anzaldo, J., & Carreto, L. (2020). *Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2*. Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica, 33(1), 5-9. Recuperado el 24 de abril de 2021, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lips201b.pdf>
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). *The proximal origin of SARS-CoV-2*. Nature Medicine, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Andrés Zabala, A.; & Jimbo, R. (2020). *Relación de la Tormenta de Citocinas y la gravedad de COVID-19*. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. <https://puceapex.puce.edu.ec/web/covid19-medidas-preventivas/wp-content/uploads/sites/6/2020/05/relacion-de-la-tormenta-de-citocinas.pdf>
- Apicella, M., Campopiano, M. C., Mantuano, M., Mazoni, L., Coppelli, A., & Del Prato, S. (2020). *COVID-19 in people with diabetes: Understanding the reasons for worse outcomes*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 8(9), 782-792. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
- Barco, A. A. del, & Ortega, M. A. (2020). *Epidemiología y salud pública en la epidemia de la COVID-19*. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 13(23), 1297-1304. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.12.011>
- Brodin, P. (2021). *Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity*. Nature Medicine, 27(1), 28-33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>
- Caliendo, A., & Hanson, K. (2021). *COVID-19: Diagnosis*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis#H2321618902>

- Carsetti, R., Zaffina, S., Piano Mortari, E., Terreri, S., Corrente, F., Capponi, C., Palomba, P., Mirabella, M., Cascioli, S., Palange, P., Cuccaro, I., Milito, C., Zumla, A., Maeurer, M., Camisa, V., Vinci, M. R., Santoro, A., Cimini, E., Marchioni, L., ... Locatelli, F. (2020). *Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases*. *Frontiers in Immunology*, 11, 610300. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610300>
- Cennimo, D. (2021). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview#a5>
- Centers for Disease Control and Prevention (2021). *Science Brief: SARS-CoV-2 Infection-induced and Vaccine-induced Immunity*. CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). *Underlying Medical Conditions Associated with High Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers*. CDC. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html#ref_19
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). *Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis*. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 418-423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study*. *The Lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). *Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019*. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Dantzer, R., Cohen, S., Russo, S. J., & Dinan, T. G. (2018). *Resilience and immunity*. *Brain, Behavior, and Immunity*, 74, 28-42. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.08.010>
- Dinarello, C. A. (2018). *Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity*. *Immunological Reviews*, 281(1), 8-27. <https://doi.org/10.1111/imr.12621>
- Ding, C., He, J., Zhang, X., Jiang, C., Sun, Y., Zhang, Y., Chen, Q., He, H., Li, W., Xie, J., Liu, Z., & Gao, Y. (2021). *Crucial Mutations of Spike Protein on SARS-CoV-2 Evolved to Variant Strains Escaping Neutralization of Convalescent Plasmas and RBD-Specific*

Monoclonal Antibodies. *Frontiers in Immunology*, 12, 693775.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.693775>

Fernández, E., & Silva, C. (2020). *Revisión bibliográfica: Tormenta de citocinas producida por COVID-19*. *Revista Investigación y Desarrollo I+D*.
<https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/dide/article/view/987/918>

Fitzgerald, K. A., & Kagan, J. C. (2020). *Toll-like Receptors and the Control of Immunity*. *Cell*, 180(6), 1044-1066. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>

García-Basteiro, A. L., Chaccour, C., Guinovart, C., Llupià, A., Brew, J., Trilla, A., & Plasencia, A. (2020). *Monitoring the COVID-19 epidemic in the context of widespread local transmission*. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 440-442.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30162-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30162-4)

Gjestad, S., & Molle, A. (2020, agosto 4). *Comorbidity Factors Influence COVID-19 Mortality Much More than Age*. Chapman University.
https://digitalcommons.chapman.edu/esi_working_papers/325/

Gudbjartsson, D. F., Norddahl, G. L., Melsted, P., Gunnarsdottir, K., Holm, H., Eythorsson, E., Arnthorsson, A. O., Helgason, D., Bjarnadottir, K., Ingvarsson, R. F., Thorsteinsdottir, B., Kristjansdottir, S., Birgisdottir, K., Kristinsdottir, A. M., Sigurdsson, M. I., Arnadottir, G. A., Ivarsdottir, E. V., Andresdottir, M., Jonsson, F., ... Stefansson, K. (2020). *Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland*. *New England Journal of Medicine*, 383(18), 1724-1734.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026116>

Hidalgo Martínez, P., Villaquirán, C., Celis Preciado, C., García, O. M., & Bermúdez Gómez, M. (2020). *Informe—COVID-19*. *Universitas Médica*, 61(3).
<https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-3.cvid>

Hirano, T. (2020). *How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality*. *Inflammation and Regeneration*, 40(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00146-3>

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020a). *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Huang, Q., Wu, X., Zheng, X., Luo, S., Xu, S., & Weng, J. (2020). *Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19*. *Pharmacological Research*, 159, 105051.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105051>

- Johns Hopkins Center for System Science and Engineering. (2021). *Contagios de Coronavirus en Italia*. Gedi Visual. <https://lab.gedidigital.it/gedi-visual/2020/coronavirus-i-contagi-in-italia/dashboard-mondo.php>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). *The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration*. PLoS Medicine, 6(7), e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Liu, X., Ding, S., & Liu, P. (2021). *The Roles of Gasdermin D in Coronavirus Infection and Evasion*. Frontiers in Microbiology, 12, 784009. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.784009>
- Liu, X., Ding, S., & Liu, P. (2021). *The Roles of Gasdermin D in Coronavirus Infection and Evasion*. Frontiers in Microbiology, 12, 784009. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.784009>
- López, G. (2020). *Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2*. Acta Pediátrica México, 41(1). Recuperado el 24 de abril de 2020, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apms201f.pdf>
- López, P. (2020). *Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2*. Alerg Asma Inmunol Pediatr., 29(1). Recuperado el 24 de abril de 2021, de <https://dx.doi.org/10.35366/93321>
- Lumley, S. F., O'Donnell, D., Stoesser, N. E., Matthews, P. C., Howarth, A., Hatch, S. B., Marsden, B. D., Cox, S., James, T., Warren, F., Peck, L. J., Ritter, T. G., de Toledo, Z., Warren, L., Axten, D., Cornall, R. J., Jones, E. Y., Stuart, D. I., Screaton, G., ... Eyre, D. W. (2020). *Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection [Preprint]*. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20234369>
- Ma, A., Zhang, L., Ye, X., Chen, J., Yu, J., Zhuang, L., Weng, C., Petersen, F., Wang, Z., & Yu, X. (2021). *High Levels of Circulating IL-8 and Soluble IL-2R Are Associated With Prolonged Illness in Patients With Severe COVID-19*. Frontiers in Immunology, 12, 626235. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626235>
- Mangalmurti, N., & Hunter, C. A. (2020). *Cytokine Storms: Understanding COVID-19*. Immunity, 53(1), 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>
- Manikandan, A. (2021). *COVID-19 Tracker*. Reuters. <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/es/countries-and-territories/ecuador/>

- Marcillo, E., Sedamanos, C. y Lucas, E. (2021). *Papel de las comorbilidades en la severidad de la Covid-19 y la mortalidad en adultos mayores*. Polo del Conocimiento, 6(7), 418-433. <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/download/2858/6131>
- Mardi, A., Meidaninikjeh, S., Nikfarjam, S., Majidi Zolbanin, N., & Jafari, R. (2021). *Interleukin-1 in COVID-19 Infection: Immunopathogenesis and Possible Therapeutic Perspective*. *Viral Immunology*, 34(10), 679-688. <https://doi.org/10.1089/vim.2021.0071>
- Medina-Lopez, C., Marin-Garcia, J. A., & Alfalla-Luque, R. (2010). *Una propuesta metodológica para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía (A methodological proposal for the systematic literature review)*. WPOM-Working Papers on Operations Management, 1(2), 13. <https://doi.org/10.4995/wpom.v1i2.786>
- Ministerio de Salud Pública. (2021). *Actualización de casos de coronavirus en Ecuador*. MSP. <https://www.salud.gob.ec/actualizacion-de-casos-de-coronavirus-en-ecuador/>
- Miorin, L., Kehrer, T., Sanchez-Aparicio, M. T., Zhang, K., Cohen, P., Patel, R. S., Cupic, A., Makio, T., Mei, M., Moreno, E., Danziger, O., White, K. M., Rathnasinghe, R., Uccellini, M., Gao, S., Aydillo, T., Mena, I., Yin, X., Martin-Sancho, L., ... García-Sastre, A. (2020). *SARS-CoV-2 Orf6 hijacks Nup98 to block STAT nuclear import and antagonize interferon signaling*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(45), 28344-28354. <https://doi.org/10.1073/pnas.2016650117>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. (2014). *Ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: La Declaración PRISMA*. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 18(3), 172-181.
- Napoli, C., Tritto, I., Mansueto, G., Coscioni, E., & Ambrosio, G. (2020). *Immunosenescence exacerbates the COVID-19*. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 90, 104174. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104174>
- Nidadavolu, L. S., & Walston, J. D. (2021). *Underlying Vulnerabilities to the Cytokine Storm and Adverse COVID-19 Outcomes in the Aging Immune System*. *The Journals of Gerontology: Series A*, 76(3), e13-e18. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa209>
- Organización Mundial de la Salud. (2015). *Informe Mundial Sobre el Envejecimiento y la Salud*. OMS. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186466/9789240694873_spa.pdf
- Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus (COVID-19)*. OPS. <https://www.paho.org/es/file/88667/download?token=bFaWY4XT>

- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D.-S. (2020). *Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China*. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Rabaan, A. A., Al-Ahmed, S. H., Muhammad, J., Khan, A., Sule, A. A., Tirupathi, R., Mutair, A. A., Alhumaid, S., Al-Omari, A., Dhawan, M., Tiwari, R., Sharun, K., Mohapatra, R. K., Mitra, S., Bilal, M., Alyami, S. A., Emran, T. B., Moni, M. A., & Dhama, K. (2021). *Role of Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients: A Review on Molecular Mechanisms, Immune Functions, Immunopathology and Immunomodulatory Drugs to Counter Cytokine Storm*. *Vaccines*, 9(5), 436. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050436>
- Rowaiye, A. B., Okpalefe, O. A., Onuh Adejoke, O., Ogidigo, J. O., Hannah Oladipo, O., Ogu, A. C., Oli, A. N., Olofinsae, S., Onyekwere, O., Rabi Abubakar, A., Jahan, D., Islam, S., Dutta, S., & Haque, M. (2021). *Attenuating the Effects of Novel COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection-Induced Cytokine Storm and Implications*. *Journal of Inflammation Research*, Volume 14, 1487-1510. <https://doi.org/10.2147/JIR.S301784>
- Secretaría de Salud. (2021). *Informe epidemiológico de COVID-19 del Distrito Metropolitano de Quito 2020*. UIES. http://www7.quito.gob.ec/mdmq_ordenanzas/Administraci%C3%B3n%202019-2023/Sesiones%20de%20Concejo/2020/Sesi%C3%B3n%20105%20Ordinaria%2020-11-17/III.%20Informe%20Secretar%C3%ADa%20de%20Salud/anexo_1_situaci%C3%B3n%20epidemiol%C3%B3gica%20del%20dmq%2016nov.pdf
- Shi, Q., Zhang, X., Jiang, F., Zhang, X., Hu, N., Bimu, C., Feng, J., Yan, S., Guan, Y., Xu, D., He, G., Chen, C., Xiong, X., Liu, L., Li, H., Tao, J., Peng, Z., & Wang, W. (2020). *Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study*. *Diabetes Care*, 43(7), 1382-1391. <https://doi.org/10.2337/dc20-0598>
- Suleyman, G., Fadel, R. A., Malette, K. M., Hammond, C., Abdulla, H., Entz, A., Demertzis, Z., Hanna, Z., Failla, A., Dagher, C., Chaudhry, Z., Vahia, A., Abreu Lanfranco, O., Ramesh, M., Zervos, M. J., Alangaden, G., Miller, J., & Brar, I. (2020). *Clinical Characteristics and Morbidity Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit*. *JAMA Network Open*, 3(6), e2012270. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>
- Tetro, J. A. (2020). *Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses?* *Microbes and Infection*, 22(2), 72-73. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.006>
- Vera, O. (2009). *Cómo Escribir Artículos de Revisión*. *Revista Médica La Paz*, 15(1), 63-69. Recuperado el 07 de junio de 2021, de

http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582009000100010

- Wang, W., Liu, X., Wu, S., Chen, S., Li, Y., Nong, L., Lie, P., Huang, L., Cheng, L., Lin, Y., & He, J. (2020). *Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics*. *The Journal of Infectious Diseases*, 222(9), 1444-1451. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa387>
- Wajnberg, A., Amanat, F., Firpo, A., Altman, D. R., Bailey, M. J., Mansour, M., McMahon, M., Meade, P., Mendu, D. R., Muellers, K., Stadlbauer, D., Stone, K., Strohmeier, S., Simon, V., Aberg, J., Reich, D. L., Krammer, F., & Cordon-Cardo, C. (2020). *Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persists for months*. *Science*, 370(6521), 1227-1230. <https://doi.org/10.1126/science.abd7728>
- World Health Organization. (2020). *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. WHO. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- World Health Organization. (2020). *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*. WHO. https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1
- Wu, Y., Huang, X., Sun, J., Xie, T., Lei, Y., Muhammad, J., Li, X., Zeng, X., Zhou, F., Qin, H., Shao, L., & Zhang, Q. (2020). *Clinical Characteristics and Immune Injury Mechanisms in 71 Patients with COVID-19*. *MSphere*, 5(4). <https://doi.org/10.1128/mSphere.00362-20>
- Yuan, L., Zhu, H., Zhou, M., Ma, J., Chen, R., Chen, Y., Chen, L., Wu, K., Cai, M., Hong, J., Li, L., Liu, C., Yu, H., Zhang, Y., Wang, J., Zhang, T., Ge, S., Zhang, J., Yuan, Q., ... Xia, N. (2021). *Gender associates with both susceptibility to infection and pathogenesis of SARS-CoV-2 in Syrian hamster*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 136. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00552-0>
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). *COVID-19 pathophysiology: A review*. *Clinical Immunology*, 215, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Xie, C., Li, Q., Li, L., Peng, X., Ling, Z., Xiao, B., Feng, J., Chen, Z., Chang, D., Xie, L., Dela Cruz, C. S., & Sharma, L. (2021). *Association of Early Inflammation with Age and Asymptomatic Disease in COVID-19*. *Journal of Inflammation Research*, Volume 14, 1207-1216. <https://doi.org/10.2147/JIR.S304190>
- Xiong, S., Liu, L., Lin, F., Shi, J., Han, L., Liu, H., He, L., Jiang, Q., Wang, Z., Fu, W., Li, Z., Lu, Q., Chen, Z., & Ding, S. (2020). *Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A single-centered, retrospective,*

observational study. BMC Infectious Diseases, 20(1), 787.
<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05452-2>

ANEXOS

Anexo 1.

Matriz de estrategia búsqueda bases de datos

Número de resultados	Fuente	Fecha de búsqueda	Búsqueda
8	PUBMED	12-09-2021	(((immunology) AND ("2020/01/01"[Date - MeSH] : "3000"[Date - MeSH]))) AND (sars-cov-2[MeSH Terms]) AND (cell senescence[MeSH Terms]) AND (cytokines[MeSH Terms])
17	PUBMED	12-09-2021	("sars cov 2"[MeSH Terms]) AND ("cytokines/blood"[MeSH Terms]) AND COVID-19 NOT Genetic AND immunology AND biomarker AND concentration
662	PUBMED	12-09-2021	((COVID-19) AND (immunology[MeSH Terms]))
84	SCIENCEDIRECT	13-09-2021	("sars cov 2 AND inflammatory AND pre cytokines")
21	SCIENCEDIRECT	13-09-2021	("SARS COV 2 AND STAGES AND CYTOKINES")
34	SPRINGER JOURNALS	13-09-2021	SARS-COV-2, AND CYTOKINES, AND INFLAMMATORY, AND SENESENCE
26	PROQUEST	01-10-2021	Covid 19 AND Inflamacion AND Citocinas (Periódicos OR Revistas científicas) NOT (Servicios de prensa AND Blogs, podcasts y sitios web AND Libros)
25	GOOGLE SCHOLAR	01-10-2021	"COVID-19" AND SARS-COV-2 AND cytokines concentration AND immune-based biomarker AND Innate Immune Response AND Acquired Immune Response AND comorbidities AND three phases.

Anexo 2.

Matriz estrategia de búsqueda PubMed

Búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de documentos	Documentos asociados al título
<i>(((immunology) AND ("2020/01/01"[Date - MeSH] : "3000"[Date - MeSH]))) AND (sars-cov-2[MeSH Terms]) AND (cell senescence[MeSH Terms]) AND (cytokines[MeSH Terms])</i>	12-09-2021	8	8
<i>("sars cov 2"[MeSH Terms]) AND ("cytokines/blood"[MeSH Terms]) AND COVID-19 NOT Genetic AND immunology AND biomarker AND concentration</i>	12-09-2021	17	17
<i>((COVID-19) AND (immunology[MeSH Terms]))</i>	12-09-2021	662	27

Anexo 3.

Matriz de estrategia de búsqueda ScienceDirect

Búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de documentos	Documentos asociados al título
<i>("sars cov 2 AND inflammatory AND pre cytokines")</i>	13-09-2021	84	10
<i>("SARS COV 2 AND STAGES AND CYTOKINES")</i>	13-09-2021	21	13

Anexo 4.

Matriz estrategia de búsqueda Springer Journals

Búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de documentos	Documentos asociados al título
<i>SARS-COV-2, AND CYTOKINES, AND INFLAMMATORY, AND SENESCENCE</i>	13-09-2021	34	0

Anexo 5.

Matriz estrategia de búsqueda Proquest

Búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de documentos	Documentos asociados al título
<i>Covid 19 AND Inflamacion AND Citocinas (Periódicos OR Revistas científicas) NOT (Servicios de prensa AND Blogs, podcasts y sitios web AND Libros)</i>	01-10-2021	26	0

Anexo 6.

Matriz estrategia de búsqueda Google Scholar

Búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de documentos	Documentos asociados al título
<i>"COVID-19" AND SARS-COV-2 AND cytokines concentration AND immune-based biomarker AND Innate Immune Response AND Acquired Immune Response AND comorbidities AND three phases.</i>	01-10-2021	25	25

Anexo 7.

Matriz de recolección de información duplicada

Fuente	Numero de artículos	Eliminación de duplicados	Numero de artículos luego de eliminados
PUBMED	52	0	52
SCIENCE DIRECT	23	9	14
GOOGLE SCHOLAR	25	6	19
Total	100	15	85

Anexo 8.
Lista de verificación de información

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual. (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.
Introducción Contexto/fundamentos Objetivos	2 3	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación. Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada.
Métodos Diseño del estudio Contexto Participantes Variables Fuente de datos/medidas Segos Tamaño muestral Variables cuantitativas Métodos estadísticos	4 5 6 7 8* 9 10 11 12	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio. Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos. (a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el método de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento. Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles. Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes. (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con sin exposición. Estudios de casos y controles. En los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso. Defina claramente todas la variables, de respuesta, exposiciones, predictoras, confundidoras y modificadoras del efecto. Si procede proporcione los criterios diagnósticos. Para cada variable de interés: proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida. Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo. Explique cómo se determinó el tamaño muestral. Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos de definieron y por qué. (a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión. (b) Especifique todos los métodos utilizados para analiza subgrupos e interacciones. (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento. Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento. Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad.
Resultados Participantes Datos descriptivos Datos de las variables de resultado Resultados principales	13* 14* 15* 16	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio: por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados. (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase. (c) Considere el uso de un diagrama de flujo. (a) Describa las características de los participantes en el estudio (p.ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión. (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés. (c) Estudios de cohortes: resume el período de seguimiento (p. ej. promedio y total). Estudios de cohortes; describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medias resumen a lo largo del tiempo. Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporciones medias resumen de exposición. Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporciones medidas resumen. (a) Proporciones estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej. Intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos. (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos. (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante.
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad).
Discusión Resultados clave Limitaciones Interpretación Generabilidad	18 19 20 21	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio. Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo. Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes. Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).
Otra información Financiación	22	Especifique la financiación el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que basa el presente artículo.

Nota: Se ha publicado un artículo que explica y detalla la elaboración de cada punto de la lista, y ofrece el contexto metodológico y ejemplos reales de comunicación transparente^{18,20}: La lista de puntos STROBE se debe utilizar preferiblemente junto con ese artículo (gratuito en las páginas web de las revista PLoS Medicine [<http://www.plosmedicine.org/>], Annals of Internal Medicine [<http://annals.org/>] y Epidemiology [<http://www.epidem.com/>]). En la página web de STROBE [<http://www.strobe-statement.org/>] aparecen las diferentes versiones de la lista correspondiente a los estudios de cohortes, a los estudios de casos y controles y a los estudios transversales.

* Proporcione esta información por separado para casos y controles en los estudios con diseño de casos y controles. Si procede, también de los grupos con y sin exposición en los estudios de cohortes y en los transversales.

Anexo 9.

Matriz de almacenamiento de artículos excluidos

Número	Citación completa	Título de Revista	Cuartil	Criterios de Exclusión
1	Meyer, K., Patra, T., Vijayamahantesh, & Ray, R. (2021). SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Paracrine Senescence and Leukocyte Adhesion in Endothelial Cells. <i>Journal of Virology</i> , 95(17). https://doi.org/10.1128/JVI.00794-21	Journal of Virology	Q1	- No responde a la pregunta de investigación. - Fecha de publicación fuera del rango establecido.
2	Fung, S.-Y., Yuen, K.-S., Ye, Z.-W., Chan, C.-P., & Jin, D.-Y. (2020). A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: Lessons from other pathogenic viruses. <i>Emerging Microbes & Infections</i> , 9(1), 558-570. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1736644	Emerging Microbes & Infections	Q1	- Artículos con información teórica
3	Elrashdy, F., Redwan, E. M., & Uversky, V. N. (2020). Why COVID-19 Transmission Is More Efficient and Aggressive Than Viral Transmission in Previous Coronavirus Epidemics? <i>Biomolecules</i> , 10(9), 1312. https://doi.org/10.3390/biom10091312	Biomolecules	Q2	- No responde a la pregunta de investigación.
4	Zhang, X., Zhang, Y., Qiao, W., Zhang, J., & Qi, Z. (2020). Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19. <i>International Immunopharmacology</i> , 86, 106749. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106749	International Immunopharmacology	Q2	- Modificación del ensayo por el tratamiento del paciente
5	Nguyen, A. A., Habiballah, S. B., Platt, C. D., Geha, R. S., Chou, J. S., & McDonald, D. R. (2020). Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! <i>Clinical Immunology</i> , 216, 108459. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108459	Clinical Immunology	Q2	- No responde a la pregunta de investigación.

Número	Citación completa	Título de Revista	Cuartil	Criterios de Exclusión
6	Mokhtari, T., Hassani, F., Ghaffari, N., Ebrahimi, B., Yarahmadi, A., & Hassanzadeh, G. (2020). COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. <i>Journal of Molecular Histology</i> , 51(6), 613-628. https://doi.org/10.1007/s10735-020-09915-3	Journal of molecular histology.	Q2	- No responde a la pregunta de investigación
7	Hariyanto, H., Yahya, C. Q., & Aritonang, R. C. A. (2021). Severe COVID-19 in the intensive care unit: A case series. <i>Journal of Medical Case Reports</i> , 15(1), 259. https://doi.org/10.1186/s13256-021-02799-1	Journal of Medical Case Reports	Q3	- No se mencionan citocinas proinflamatorias - No corresponde SJR de calidad
8	Fitzgerald, K. A., & Kagan, J. C. (2020). Toll-like Receptors and the Control of Immunity. <i>Cell</i> , 180(6), 1044-1066. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041	Cell	Q1	- No responde a la pregunta de investigación
9	Miorin, L., Kehrer, T., Sanchez-Aparicio, M. T., Zhang, K., Cohen, P., Patel, R. S., Cupic, A., Makio, T., Mei, M., Moreno, E., Danziger, O., White, K. M., Rathnasinghe, R., Uccellini, M., Gao, S., Aydillo, T., Mena, I., Yin, X., Martin-Sancho, L., ... García-Sastre, A. (2020). SARS-CoV-2 Orf6 hijacks Nup98 to block STAT nuclear import and antagonize interferon signaling. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences</i> , 117(45), 28344-28354. https://doi.org/10.1073/pnas.2016650117	Proceedings of the National Academy of Sciences	Q1	- No pertenecen al área de estudio
10	Lozada-Requena, I., & Núñez Ponce, C. (2020). COVID-19: Respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. <i>Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública</i> , 37(2), 312-319. https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490	Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública	Q2	- No responde a la pregunta de investigación

Número	Citación completa	Título de Revista	Cuartil	Criterios de Exclusión
11	Yuan, X., Huang, W., Ye, B., Chen, C., Huang, R., Wu, F., Wei, Q., Zhang, W., & Hu, J. (2020). Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. <i>International Journal of Hematology</i> , 112(4), 553-559. https://doi.org/10.1007/s12185-020-02930-w	International Journal of Hematology	Q1	- No responde a la pregunta de investigación
12	Park, S. H. (2021). An Impaired Inflammatory and Innate Immune Response in COVID-19. <i>Molecules and Cells</i> , 44(6), 384-391. https://doi.org/10.14348/molcells.2021.0068	Molecules and Cells	Q2	- Fecha de publicación fuera el rango establecido.
13	Lozada-Requena, I., & Núñez Ponce, C. (2020). COVID-19: Respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. <i>Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública</i> , 37(2), 312-319. https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490	Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública	Q2	- No responde a la pregunta de investigación
14	England, J. T., Abdulla, A., Biggs, C. M., Lee, A. Y. Y., Hay, K. A., Hoiland, R. L., Wellington, C. L., Sekhon, M., Jamal, S., Shojania, K., & Chen, L. Y. C. (2021). Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. <i>Blood Reviews</i> , 45, 100707. https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707	Blood Reviews	Q1	- -No responde a la pregunta de investigación
15	Dantzer, R., Cohen, S., Russo, S. J., & Dinan, T. G. (2018). Resilience and immunity. <i>Brain, Behavior, and Immunity</i> , 74, 28-42. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.08.010	Brain, Behavior, and Immunity	Q1	- -No responde a la pregunta de investigación

Número	Citación completa	Título de Revista	Cuartil	Criterios de Exclusión
16	García-Basteiro, A. L., Chaccour, C., Guinovart, C., Llupià, A., Brew, J., Trilla, A., & Plasencia, A. (2020). Monitoring the COVID-19 epidemic in the context of widespread local transmission. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> , 8(5), 440-442. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30162-4	The Lancet Respiratory	Q1	- No responde a la pregunta de investigación
17	Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. <i>The Lancet</i> , 395(10223), 497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5	The Lancet	Q1	- No responde a la pregunta de investigación
18	López Pérez, G. T., Ramírez Sandoval, M. de L. P., & Torres Altamirano, M. S. (2020). Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. <i>Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas</i> , 29(1), 5-15. https://doi.org/10.35366/93321	Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas	Q3	- No responde a la pregunta de investigación
19	Apicella, M., Campopiano, M. C., Mantuano, M., Mazoni, L., Coppelli, A., & Del Prato, S. (2020). COVID-19 in people with diabetes: Understanding the reasons for worse outcomes. <i>The Lancet Diabetes & Endocrinology</i> , 8(9), 782-792. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2	The Lancet Diabetes & Endocrinology	Q1	- No responde a la pregunta de investigación
20	Meftahi, G. H., Jangravi, Z., Sahraei, H., & Bahari, Z. (2020). The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: The contribution of “inflamm-aging”. <i>Inflammation Research</i> , 69(9), 825-839. https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8	Inflammation Research	Q2	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo

Número	Citación completa	Título de Revista	Cuartil	Criterios de Exclusión
21	Nidadavolu, L. S., & Walston, J. D. (2021). Underlying Vulnerabilities to the Cytokine Storm and Adverse COVID-19 Outcomes in the Aging Immune System. <i>The Journals of Gerontology: Series A</i> , 76(3), e13-e18. https://doi.org/10.1093/gerona/glaa209	The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
22	Costela-Ruiz, V. J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J. M., Ruiz, C., & Melguizo-Rodríguez, L. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. <i>Cytokine & Growth Factor Reviews</i> , 54, 62-75. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001	Cytokine and Growth Factor Reviews	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
23	Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. <i>Frontiers in Immunology</i> , 11, 1446. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446	Frontiers in immunology.	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
24	Bindoli, S., Felicetti, M., Sfriso, P., & Doria, A. (2020). The amount of cytokine-release defines different shades of Sars-Cov2 infection. <i>Experimental Biology and Medicine</i> , 245(11), 970-976. https://doi.org/10.1177/1535370220928964	Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)	Q2	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
25	Fara, A., Mitrev, Z., Rosalia, R. A., & Assas, B. M. (2020). Cytokine storm and COVID-19: A chronicle of pro-inflammatory cytokines. <i>Open Biology</i> , 10(9), 200160. https://doi.org/10.1098/rsob.200160	Open biology	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo

Número	Citación completa	Título de Revista	Cuartil	Criterios de Exclusión
26	Gubernatorova, E. O., Gorshkova, E. A., Polinova, A. I., & Drutskaya, M. S. (2020). IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. <i>Cytokine & Growth Factor Reviews</i> , 53, 13-24. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009	Cytokine & growth factor reviews	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
27	Pastrian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. <i>International Journal of Odontostomatology</i> , 14(3), 331-337. https://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331	International Journal of Odontostomatology	Q2	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
28	Gürsoy, B., Sürmeli, C. D., Alkan, M., Satici, C., Altunok, E. S., Kamat, S., Demirok, B., Demirkol, M. A., & Böri, A. (2021). Cytokine storm in severe COVID-19 pneumonia. <i>Journal of Medical Virology</i> , 93(9), 5474-5480. https://doi.org/10.1002/jmv.27068	Journal of Medical Virology	Q2	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
29	England, J. T., Abdulla, A., Biggs, C. M., Lee, A. Y. Y., Hay, K. A., Hoiland, R. L., Wellington, C. L., Sekhon, M., Jamal, S., Shojania, K., & Chen, L. Y. C. (2021). Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. <i>Blood Reviews</i> , 45, 100707. https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707	Blood Reviews	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
30	Jamal, M., Bangash, H. I., Habiba, M., Lei, Y., Xie, T., Sun, J., Wei, Z., Hong, Z., Shao, L., & Zhang, Q. (2021). Immune dysregulation and system pathology in COVID-19. <i>Virulence</i> , 12(1), 918-936. https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1898790	Virulence	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo

Número	Citación completa	Título de Revista	Cuartil	Criterios de Exclusión
31	Yongzhi, X. (2021). COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: An old and new Issue. <i>Emerging Microbes & Infections</i> , 10(1), 266-276. https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1884503	Emerging Microbes & Infections	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
32	Fernández, E., & Silva, C. (2020). Revisión bibliográfica: Tormenta de citocinas producida por COVID-19. <i>Revista Investigación y Desarrollo I+D</i> . https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/dide/article/view/987/918	Revista Investigación y Desarrollo I+D.	Q3	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
33	Rowaiye, A. B., Okpalefe, O. A., Onuh Adejoke, O., Ogidigo, J. O., Hannah Oladipo, O., Ogu, A. C., Oli, A. N., Olofinsae, S., Onyekwere, O., Rabiu Abubakar, A., Jahan, D., Islam, S., Dutta, S., & Haque, M. (2021). Attenuating the Effects of Novel COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection-Induced Cytokine Storm and the Implications. <i>Journal of Inflammation Research</i> , Volume 14, 1487-1510. https://doi.org/10.2147/JIR.S301784	Journal of Inflammation Research of	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
34	Boechat, J. L., Chora, I., Morais, A., & Delgado, L. (2021). The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives. <i>Pulmonology</i> , 27(5), 423-437. https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.008	Pulmonology	Q2	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
35	Lee, S., Channappanavar, R., & Kanneganti, T.-D. (2020). Coronaviruses: Innate Immunity, Inflammasome Activation, Inflammatory Cell Death, and Cytokines. <i>Trends in Immunology</i> , 41(12), 1083-1099. https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.005	Trends in Immunology	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo

Número	Citación completa	Título de Revista	Cuartil	Criterios de Exclusión
36	Copaescu, A., Smibert, O., Gibson, A., Phillips, E. J., & Trubiano, J. A. (2020). The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 146(3), 518-534.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.001	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
37	Gasmi, A., Peana, M., Pivina, L., Srinath, S., Gasmi Benahmed, A., Semenova, Y., Menzel, A., Dadar, M., & Bjørklund, G. (2021). Interrelations between COVID-19 and other disorders. <i>Clinical Immunology</i> , 224, 108651. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108651	<i>Clinical Immunology</i>	Q2	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
38	Coomes, E. A., & Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. <i>Reviews in Medical Virology</i> , 30(6), 1-9. https://doi.org/10.1002/rmv.2141	<i>Reviews in Medical Virology</i>	Q1	- Artículo excluido por no cumplir el criterio de inclusión por artículo
39	Zheng, Y., Xu, H., Yang, M., Zeng, Y., Chen, H., Liu, R., Li, Q., Zhang, N., & Wang, D. (2020). Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. <i>Journal of Clinical Virology</i> , 127, 104366. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104366	<i>Journal of Clinical Virology</i>	Q1	- No responde a la pregunta de investigación

Anexo 10.

Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados

Número	Base de datos	Autores	Año de Publicación	Título del Artículo	Cuartil	URL - DOI	Número de citas
1	PubMed	Wu Y, Huang X, Sun J, Xie T, Lei Y, Muhammad J, Li X, Zeng X, Zhou F, Qin H, Shao L, Zhang Q	2020	Clinical Characteristics and Immune Injury Mechanisms in 71 Patients with COVID-19	Q1	10.1128/mSphere.00362-20	15
2	PubMed	Wang W., He J., Lie puyi, Huang liyan, Wu S., lin yongping, liu xiaoqing.	2020	The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-Infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis.	Q1	10.1093/infdis/jiaa387	59
3	PubMed	Guang Chen,1 Di Wu,1 Wei Guo,1 Yong Cao,2 Da Huang,	2020	Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019	Q1	https://doi.org/10.1172/JCI137244	118
4	PubMed	Carsetti R, Zaffina S, Piano Mortari E, Terreri S, Corrente F, Capponi C, Palomba P, Mirabella M, Cascioli S, Palange P, Cuccaro I, Milito C, Zumla A, Maeurer M, Camisa V, Vinci MR, Santoro A, Cimini E, Marchioni L, Nicastrì E, Palmieri F, Agrati C, Ippolito G, Porzio O, Concato C.	2020	Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases	Q1	10.3389/fimmu.2020.610300	16

Número	Base de datos	Autores	Año de Publicación	Título del Artículo	Cuartil	URL - DOI	Número de citaciones
5	PubMed	Xie C, Li Q, Li L, Peng X, Ling Z, Xiao B, Feng J, Chen Z, Chang D, Xie L, Dela Cruz CS, Sharma L	2021	Association of Early Inflammation with Age and Asymptomatic Disease in COVID-19	Q2	https://doi.org/10.2147/JIR.S304190	3
6	PubMed	Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS	2020	Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China	Q1	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108125/	1771
7	PubMed	Xiong S, Liu L, Lin F, Shi J, Han L, Liu H, He L, Jiang Q, Wang Z, Fu W, Li Z, Lu Q, Chen Z, Ding S	2020	Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study	Q1	10.1186/s12879-020-05452-2	10
8	PubMed	Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, Demertzis Z, Hanna Z, Failla A, Dagher C, Chaudhry Z, Vahia A, Abreu Lanfranco O, Ramesh M, Zervos MJ, Alangaden G, Miller J, Brar I	2020	Clinical Characteristics and Morbidity Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit	Q1	10.1001/jamanetworkopen.2020.12270	185

Número	Base de datos	Autores	Año de Publicación	Título del Artículo	Cuartil	URL - DOI	Número de citaciones
9	PubMed	Nanshan Chen, Prof, MD,a, Min Zhou, Prof, MD,e,f, Xuan Dong, PhD,a, Jieming Qu, Prof, MD,e,f,† Fengyun Gong, MD,b Yang Han, PhD,c,i Yang Qiu, Prof, PhD,i Jingli Wang,	2020	Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study	Q1	https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext	7.795

Anexo 11.

Lista de revisión de artículos finales

1. Clinical Characteristics and Immune Injury Mechanisms in 71 Patients with COVID-19					
Objetivos	Investigar el estado inmunológico de 71 pacientes confirmados de COVID-19				
Metodología	Análisis estadístico 71 pacientes Detección de interleucinas: Fluorescencia de flujo (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) y citometría de flujo				
Comorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión [16 total: (4) fase 2; (12) fase 3] • Diabetes [14 total: (6) fase 2; (8) fase 3] • Enfermedad Cardiovascular [12 total: (3) Fase 2; (9) Fase 3] 		<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar obstructiva [2 total: (1) Fase 2; (1) Fase 3] • Neoplasias: [6 total; (1) Fase 2; (5) Fase 3] 		
Rango de edad	Media de edad: 61 años (49-69 años)		Total, hombres 45: (18 Fase 2); (27 Fase 3)		
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 3: 62 años (54-72 años) • Fase 2: 52 años (38-66 años) 		Total, mujeres 26: (14 Fase 2); (12 Fase 3)		
Citocina Estudiada	INF- γ , IL-10, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-2				
Resultado (s) de estudio	Citocina	Valor de Ref.	Total (n=71)	Fase 2 (n=32)	Fase 3 (n=39)
	• INF- γ (ρ g/mL)	0,10-18,00	0,58	0,66	0,58
	• IL-10 (ρ g/mL)	0,10-5,00	3,82	2,34	5,23
	• TNF- α (ρ g/mL)	0,10-23,00	0,10	0,10	0,1
	• IL-4 (ρ g/mL)	0,1-3,2	0,17	0,24	0,11
	• IL-6 (ρ g/mL)	0,10-2,90	9,53	2,21	18,15
	• IL-2 (ρ g/mL)	0,10-4,10	0,46	0,36	0,52
Resumen de los puntos clave	<ul style="list-style-type: none"> • IL-6 se elevó en el total de pacientes con COVID-19 así como en el grupo grave • IL-10 se incrementó sólo en los casos graves. • Niveles de IL-6 e IL-10 en Fase 3 fueron más altos que el grupo en Fase 2. • IL-2 fue más alto y el nivel de IL-4 fue más bajo en los casos graves que en los leves, pero la diferencia no fue significativa. • TNF-α y el interferón gamma (IFN-γ) no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. 				
Figuras/tablas importantes	Tabla 4: Citocinas séricas de 71 pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario				

2. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-Infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis.

Objetivos	Presentar una serie de casos de un solo centro de 11 pacientes con COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda del Primer Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Guangzhou en China del 26 de enero de 2020 al 18 de febrero de 2020.		
Metodología	Caso Control		
Comorbilidad	Enfermedad crónica		Enfermedades del sistema digestivo. 2 (18,2)
	Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares	5 (45,5)	Enfermedades del sistema endocrino 4 (36,4)
	Hipertensión	3 (27,3)	Tumor maligno 1 (9,1)
	Enfermedad coronaria	2 (18,2)	Enfermedades del sistema nervioso 0 (0,0)
	Enfermedad cardíaca aterosclerótica coronaria	1 (9,1)	Enfermedades respiratorias 2 (18,2)
Rango de edad	Edad 49–72 años (media 58 años)		
Sexo	Mujeres: 1 Hombres: 10		
Citocina Estudiada	IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN		
Resultado de estudio (s)	Los resultados de laboratorio entregaron concentraciones de citocinas expresadas en 11 pacientes		
	Citocina	Valor de referencia ($\mu\text{g/mL}$)	Pacientes Media concentración (n = 11)
	IFN- γ	0-7,42	1,46 (1,24-1,98)
	TNF- α	0-2,31	1,7 (1,27-2,07)
	IL-6	0-5,30	26,87 (14,26-92,2)
	IL-10	0-4,91	4,75 (3,83-11,19)
	IL-2	0-5,71	1,57 (1,09-1,96)
Resumen de los puntos clave	<ul style="list-style-type: none"> • IL-6 fue un indicador sensible para el resultado de la neumonía COVID-19 con SRC • Después del tratamiento con antivirales, el recuento absoluto de linfocitos T CD4 y CD8 aumentó y la concentración de IL-6 disminuyó • Los pacientes con neumonía grave mostraron un aumento de IL-6 y el nivel de IL-6 se asoció con la extensión de la inflamación pulmonar. 		
Figuras/tablas importantes	Tabla 3. Resultados de laboratorio de pacientes con neumonía COVID-19		

3. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019

Objetivos	Comparar las características clínicas e inmunológicas entre los casos graves y los casos moderados.			
Metodología	En este estudio retrospectivo se analizaron las características clínicas e inmunológicas de 21 pacientes (17 hombres y 4 mujeres) con COVID-19. Estos pacientes fueron clasificados como severos (11 casos) y moderados (10 casos) de acuerdo con las pautas publicadas por la Comisión Nacional de Salud de China.			
Comorbilidad	Hipertensión (n= 5)		Fase 2 (n= 4)	Fase 3 (n= 1)
	Diabetes: (n= 3)		Fase 2 (n = 2)	Fase 3(n= 1)
Rango de edad	> 50 años (n=15)		Fase 2 (n=10)	Fase 3 (n =5)
Sexo	Hombres (n=17)		Fase 2 (n=10)	Fase 3 (n=7)
	Mujeres (n=4)		Fase 2 (n=4)	
Citocina Estudiada	IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-10, IL-8 y TNF- α			
Resultado (s) de estudio	Interleucina	Todos los pacientes n=21	Fase Severa (Fase 3) (n=10)	Fase moderada (Fase 2) (n=11)
	IL-1 β (μ g/mL) (VR: <5 μ g/mL)	5,0 (5,0-5,0)	5,0 (5,0-5,0)	5,0 (5,0-5,0)
	IL-2R (U/mL) (VR:223- 710)	827,5 (455,3- 1301,8)	1270,0 (879,0-1425,0)	453,0 (308,5-456,0)
	IL-6 (μ g/mL) (VR: <7 μ g/mL)	26,6 (7,5-43,4)	41,5 (24,8-114,2)	15,3 (6,2-29,5)
	IL-8 (μ g/mL) (VR <62 μ g/mL)	18,4 (10,9-49,4)	34,9 (17,7-48,9)	11,0 (6,4-34,6)
	IL-10 (μ g/mL) (VR: <9,1 μ g/mL)	9,5 (6,6-11,0)	10,8 (9,7-11,8)	5,0 (5,0-8,2)
	TNF- α μ g/mL (VR: <8,1 μ g/mL)	9,5 (7,2-10,5)	10,5 (10,0-11,2)	7,3 (6,2-8,8)
	Resumen de los puntos clave	<ul style="list-style-type: none"> La mediana de edad de los casos graves (61,0 años) fue significativamente mayor que la de los casos moderados (52,0 años) Las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias y citocinas antiinflamatorias, incluidas IL-2R, IL-6, TNF-α e IL-10 aumentaron en la mayoría de los casos graves y fueron notablemente más altas que en los casos moderados, lo que sugiere que las tormentas de citocinas podrían estar asociadas con la gravedad de la enfermedad. 		
Figuras/tablas importantes	Tabla 3. Características inmunológicas de los pacientes con COVID-19.			

4. Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases								
Objetivos	Identificar las características inmunológicas asociadas con las diferentes formas clínicas de infección por SARS-CoV-2 medir los niveles y la cinética de anticuerpos IgG, IgA e IgM anti-SARS-CoV-2 en el suero.							
Metodología	-Estudio longitudinal mediante citometría de flujo estándar de 7-9 colores comparando poblaciones inmunes innatas y adaptativas de adultos con SARS-CoV-2 asintomática infección, enfermedad leve y grave COVID-19 y contactos sanos negativos para el SARS-CoV-2							
Comorbilidad	-Pacientes sanos, sin comorbilidades n= 2841 -Pacientes asintomáticos infectados por SARS-CoV-2 n= 20				-Pacientes con enfermedad COVID-19 leve n= 8 -Pacientes con enfermedad COVID-19 Severa n=8			
Rango de edad	Grupo de estudio	COVID-19 Severo	COVID-19 Leve/moderado	SARS-Cov-2 asintomáticos	Contacto con SARS-Cov-2	COVID-19 UCI	COVID-19 NO UCI	
Sexo	Numero pacientes	8	8	20	28	34	43	
	Edad	Media: 65 Rango: 30- 90	Media: 55,2 Rango: 48 - 64	Media: 40.4 años Rango 27-64	Media: 36 Rango: 32 - 48.5	Media: 62 Rango: 55 - 73,25	Media: 69 Rango: 47 - 76	
	Sexo	M: 6 F: 2	M: 5 F: 3	M: 4 F: 16	M: 8 F: 20	SIN DATOS		SIN DATOS
Citocina Estudiada	El aumento de citoquinas inflamatorias producidas principalmente por monocitos juega un papel importante en la determinación del daño sistémico y local en COVID-19. Las citoquinas inflamatorias son producidas por monocitos intermedios que se expanden en la sangre de pacientes con infecciones graves							
	INDICE CELULAR	RESULTADO		PACIENTES				
	monocitos / NK (MNKR)	<1		pacientes infectados asintomáticos				
	monocitos / NK (MNKR)	> 1		Pacientes con enfermedad leve o casos graves de COVID-19				
Resultado (s) de estudio	<ul style="list-style-type: none"> La alta frecuencia de células NK y el aumento temprano de IgA específica, IgM e IgG se asocian con la infección asintomática y la evolución de la COVID-19 El aumento de monocitos, disminución de células NK y diferentes cinéticas de anticuerpos en COVID-19 se generan en enfermedad leve. Las células NK innatas y la respuesta de anticuerpos de deficiente duración en pacientes asintomáticos y pacientes con enfermedad leve indican que el COVID-19 grave genera memoria ocasionada por la respuesta inmune adaptativa. 							
Resumen de los puntos clave	➤ El daño local y sistémico provocada por los monocitos se conoce como linfocitosis hemofagocítica (HLH) o tormenta de citocinas y está relacionada con los genes que manejan a los linfocitos citotóxicos para la función de las células NK.							
Figuras/tablas importantes	NO APLICA							

5. Association of Early Inflammation with Age and Asymptomatic Disease in COVID-19

Objetivos	Investigar los cambios tempranos en las respuestas inmunitarias del huésped que se alteran con la edad Analizar las diferencias entre la respuesta inflamatoria temprana de pacientes sintomático con pacientes asintomático de COVID-19.				
Metodología	Datos retrospectivos de 126 pacientes desde el 15 de marzo de 2020 hasta el 26 de abril de 2020, a su llegada desde un destino extranjero a Guangzhou, China. Se usó para comparar la prueba de chi-cuadrado (para tendencia) para variables categóricas o la prueba t de Student para variables continuas.				
Comorbilidad	Hipertensión Arterial	Menor 30 años n= 0 Mayor o igual 30 años n= 3	Hiperlipemia	Menor 30 años n= 2 Mayor o igual 30 años n= 6	
	Hipercolesterolemia	Menor 30 años n= 2 Mayor o igual 30 años n= 2	Hiperuricemia	Menor 30 años n= 2 Mayor o igual 30 años n= 7	
Rango de edad	EDAD	MENOR 30 AÑOS	MAYOR O IGUAL 30 AÑOS		
Sexo	SEXO MASCULINO	n = 27	n =19		
	SEXO FEMENINO	n= 28	n= 52		
	PACIENTES COVID-19 SEVERO	MASCULINOS n = 1	n =6		
Citocinas Estudiadas	Edad	Estado	Citocinas	Resultado	Interpretación
	≥30 años	Sintomático	IL-10	Elevado > 11,0 pg/ml VR: ≤11pg / ml	Posee niveles significativamente elevados de citocina antiinflamatoria IL-10, una disminución en el porcentaje de células t cd8 + y relación células NK
	< 30 años	Asintomático	IL-2	Elevado > 6,4 pg/ml VR: ≤6,4 pg/mL	Aumento temprano de IL-2 con descenso de las células t reguladoras como IL-10, asociado a respuesta humoral temprana y una rápida eliminación viral.
	≥30 años	Sintomático/ asintomático	IL-6	Tiende a elevarse VR: ≤19,6 pg/mL	Tendencia a elevación en adulto mayores, pero no se identificó relevancia estadística
		Sintomático/ asintomático	TNF-α	VR: ≤4,9 pg/mL	No cambiaron con la edad
	Sintomático/ asintomático	IL-4	VR: ≤12,1 pg/mL	No cambiaron con la edad	
Resultado (s) de estudio	<ul style="list-style-type: none"> ➤ En pacientes mayores a 30 con sintomatología de COVID-19 tiende a elevarse la citocina IL-10 y a disminuir el % de células T CD8+ y bajar relación NKT. ➤ En pacientes adultos mayores la IL-10 está relacionada a una carga viral elevada y una respuesta humoral tardía. ➤ En pacientes menores a los 30 años sucede un aumento de citocinas IL-2 acompañada de la disminución de células T relacionada a una rápida eliminación viral y respuesta humoral temprana. 				
Resumen de los puntos clave	<ul style="list-style-type: none"> • El riesgo de infección grave y muerte es dos veces mayor en los que tienen entre 30 y 40 años en comparación con el grupo de referencia de 18 a 29 años., tres veces mayor el riesgo en pacientes entre 40 y 50 años y cuatro veces en los que tienen entre 50 y 65 años, en comparación con el grupo de referencia. 				
Figuras/tablas importantes	NO APLICA				

6. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China

Objetivos	Analizar la desregulación del sistema inmune en pacientes entre pacientes con infección grave y no grave ocasionada por la enfermedad COVID-19					
Metodología	Análisis retrospectivos de datos demográficos y clínicos de todos los casos confirmados con COVID-19 al ingreso en el Hospital de Tongji del 10 de enero al 12 de febrero de 2020.					
Comorbilidad	Comorbilidad (n= 452) (# pacientes)		Fase leve (n= 166) (# pacientes)		Fase Severa (n = 286) (# pacientes)	
	Ninguna n=201 (44%)		55 (33,1 %)		146 (51%)	
	EPOC n =12 (2,6%)		3 (1,8 %)		9 (3,1%)	
	Hipertensión n = 135 (29,5%)		30 (18,1 %)		105 (36,7%)	
	Enfermedad Cardiovascular n= 27 (5,9%)		3 (1,8 %)		24 (8,4 %)	
	Enfermedad cerebrovascular n=11 (2,4%)		3 (1,8 %)		8 (2,8%)	
	Enfermedad renal crónica n=6 (1,3%)		3 (1,8 %)		3 (1,0 %)	
	Diabetes n=75 (16,4%)		22 (13,3 %)		54 (18,5%)	
Rango de edad	PACIENTES NO GRAVES Rango 41.25 - 62 años Media: 53 años Total, n= 166 pacientes	PACIENTES GRAVES Rango 51 - 69 años Media:61 años Total, n= 286 pacientes	PACIENTES NO GRAVES Masculino n= 80 pacientes Femenino n= 86 pacientes		PACIENTES GRAVES Masculino n= 155 pacientes Femenino n= 131 pacientes	
Citocinas Estudiadas	CITOCINAS	FASE LEVE	GRAVE	CITOCINAS	NO GRAVE	GRAVE
	Factor de necrosis tumoral α VR: 0,0 -8,11 $\mu\text{g} / \text{mL}$	Media: 8,4 Rango (6,9-10,4)	Media: 8,7 Rango (7,1-11,6)	Interleuquina-6 VR: 0,0 -7,0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	Media: 13,3 Rango:(3,9-41,1)	Media: 25 Rango :(9,5-54,5)
	Interleuquina-1β VR: 0,0–5,0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	Media: 5,0 Rango (5,0-5,0)	Media: 5,0 Rango (5,0–5,0)	Interleuquina-8 VR: 0,0-62,0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	Media: 13,7 Rango (8,9-21,0)	Media: 18,4 Rango (11,3-28,4)
	Interleuquina-2R VR: 223,0–710,0 U / mL	Media: 663,5 Rango 473,3-862,8	Media: 757,0 Rango:528,5-1136,3	Interleuquina-10 VR: 0,0–9,1 $\mu\text{g} / \text{mL}$	Media: 5,0 Rango: (5,0–7,0)	Media: 6,6 Rango (5,0-11,3)
Resultado (s) de estudio	<ul style="list-style-type: none"> ➤ El 44,0% de los pacientes que tenían al menos una comorbilidad y un porcentaje más elevado de hipertensión y enfermedad cardiovascular en los casos graves aumenta la probabilidad de infección con mayor frecuencia a los hombres mayores con comorbilidades crónicas debido a funciones inmunes más débiles. ➤ Se encontraron niveles séricos más altos de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1 e IL-6) y quimiocinas (IL-8) en pacientes con COVID-19 grave en comparación con individuos con enfermedad leve, similar a los resultados en SARS y MERS. 					
Resumen de los puntos clave	➤ Los pacientes con COVID-19 que tenían un recuento de neutrófilos aumentado y un recuento de linfocitos disminuido durante la fase grave, indicó la condición crítica potencial y la alteración grave del ambiente interno en esos casos infectados graves.					
Figuras/tablas importantes	Tabla 1.: Demographics and baseline characteristics of patients with COVID-19					

7. Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study

Objetivos	Correlacionar las implicaciones cardiovasculares con el progreso de la infección en pacientes con COVID-19.			
Metodología	Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, se incluyó a 116 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado por laboratorio en el Hospital General del Comando del Teatro Central (Wuhan, China) del 20 de enero al 8 de marzo de 2020. Se calcularon medias y valores de error estándar (SEM) o medianas y rangos intercuartílicos (IQR) según corresponda.			
Comorbilidad	Comorbilidad (n=116)	Fase leve (n=61) (# pacientes)	Fase Grave (n=61) (# pacientes)	
	Ninguna = 59 (50,9%)	24 (39,3%)	35 (63,6%)	
	Hipertensión n=45 (38,8%)	19 (31,1%)	26 (47,3%)	
	Diabetes n= 19 (16,4%)	8 (13,1 %)	11 (20%)	
	Enfermedad coronaria n=17 (14,7%)	4 (6,6%)	13 (13,6%)	
	Enfermedades cerebrovasculares n=8 (6,9%)	1 (1,6%)	7 (12,7%)	
	Enfermedad Renal Crónica n= 0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Rango de edad	Fase no grave	Fase grave	Rango de edad NO GRAVE	Rango de edad GRAVE
	Masculino n= 42	Masculino n= 38	37-64 años n=61 pacientes	53 -76 n= 55 pacientes
	Femenino n= 19	Femenino n= 17	Media: 56 años	Media: 64 años
Citocinas Estudiadas	CITOCINAS	CASO NO GRAVE	CASO GRAVE	
	INTERLEUQUINA 6 (IL-6)	Media: 11,8	Media: 33,0	
	VR: 0 - 7,0 µg / mL	Rango: 3,3-27,5	Rango: 13,1-69,2	
Resultado (s) de estudio	<ul style="list-style-type: none"> ➤ En casos severos de COVID-19 se observaron con mayor frecuencia Linfopenia y niveles elevados de recuento de neutrófilos, proteína C reactiva, interleucina 6, dímero D, creatinina, lactato deshidrogenasa, cTnT y NT-proBNP. ➤ Los pacientes adultos mayores y que presenten comorbilidades están asociados a un riesgo mayor de muerte por SARS-CoV-2. ➤ La población con comorbilidades cardiovasculares tiene una mayor probabilidad (62%) de contraer infección por SARS-CoV-2 			
Resumen de los puntos clave	<ul style="list-style-type: none"> • La población anciana (mayor a 65 años) con enfermedades cardiovasculares tiene mayor probabilidad que se infecte con el SARS-CoV-2 y produzca resultados más graves y una tasa de letalidad elevada. 			
Figuras/tablas importantes	NO APLICA			

8. Clinical Characteristics and Morbidity Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit

Objetivos	Describir las características clínicas y los resultados de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) Establecer un análisis comparativo de las poblaciones de pacientes hospitalizados y ambulatorios.		
Metodología	Análisis de casos de 463 pacientes consecutivos con COVID-19 evaluados en Henry Ford Health System en el área metropolitana de Detroit, Michigan, del 9 al 27 de marzo de 2020.		
Comorbilidad	ESTADO SEVERO unidad cuidados intensivos (UCI) Obesidad grave n= 37 (26,2%) Diabetes n=73 (51,8%)	Hipertensión n= 111 (78,7%) Enf. Renal crónica n=83 (58,9%) Arteriopatía coronaria n=26 (18,4%)	Cáncer n=42 (12,3%) Tabaquismo n= 58 (41,1%) Insuficiencia cardíaca n= 23 (16,6%)
Rango de edad	FASE NO GRAVE (Ingreso hospitalario) Edad >60 años n=275 Masculino n= 85 Femenino n=190	FASE GRAVE (Ingreso a UCI) Edad >60 años n= 141 Masculino n= 80 Femenino n= 61	
Citocinas Estudiadas	Concentración sérica de IL-6 se elevó en pacientes con ingreso hospitalario y Unidad de Cuidados Intensivos. Además, se incluyeron perfiles de rutina como Hemograma completo, perfil hepático, renal, LDH, Ferritina, Dímero D, Procalcitonina, Troponinas.		
Resultado (s) de estudio	➤ El 76,7 % de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 fueron hospitalizados y la mayor parte fueron de raza afroamericana La población estudiada tiene una alta prevalencia de comorbilidades como Hipertensión, enfermedad renal crónica, junto con obesidad severa, lo cual aumenta la morbilidad ocasionada por el SARS-CoV-2.		
Resumen de los puntos clave	El 94% de pacientes tenían al menos 1 comorbilidad como: HTA (63,7%), ERC (39,9%), DM (38,4%). Alto porcentaje de pacientes con SARS-CoV-2 están en UCI tienen edad avanzadas y la comorbilidad más común es HTA.		
Figuras/tablas importantes	NO APLICA		

9. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study

Objetivos	Entender las características epidemiológicas y clínicas de la neumonía por nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo							
Metodología	Pacientes del 1 al 20 enero del 2020 en el Hospital Jinyintan en Wuhan, China. Adultos (mayores 14 años). Se obtuvo datos epidemiológicos, clínicos y demográficos de historias clínicas. Análisis estadístico de medias, distribución normal, mediana, categoría de recuento (%). Se uso SPSS (versión 26,0) para todos los análisis.							
Comorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad cardiovascular y cerebro vascular n= 40 (40%) Enfermedad sistema endócrino n=13 (13%) Enfermedad sistema nervioso n= 1 (1%) 			<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad del sistema digestivo n= 11 (11%) Tumor maligno n=1 (1%) Enfermedad sistema respiratorio n=1 (1%) 				
Rango de edad	99 pacientes	Rango edad: 21-82 años	Rango edad	Número % pctes	Rango edad	Número % pctes	Sexo	Número % pctes
		Media: 55,5 años	40-49 años	22 (22%)	60-69 años	22 (22%)	Masculino	67 (67%)
		Rango edad	50-59 años	30 (30%)	≥70	15 (15%)	Femenino	32 (32%)
		Número % pctes	≤39 años	10 (10%)				
Citocinas Estudiadas	Citocinas	Valor de Referencia		Número de pacientes (n) = 99				
	INTERLEUQUINA 6 (IL-6)	0,1 - 7,0 $\mu\text{g/mL}$		Media= 7,9 $\mu\text{g/mL}$ (6,1–10,6) Aumentado en el 52% de pacientes				
Resultado de estudio	(s) La enfermedad de la COVID-19 tiene mayor probabilidad de que afecte a hombres, adultos con comorbilidades generando patologías respiratorias fallo multisistémico y síndrome respiratorio agudo grave. La muerte estaba alineadas a la puntuación MuLBSTA, un modelo de alerta temprana para predecir mortalidad en neumonía viral.							
Resumen de los puntos clave	<p>-La COVID-19 genera mayor afección a hombres con un rango de edad con comorbilidades.</p> <p>-El tratamiento activo se usa para reducir efectivamente la severidad clínica de los pacientes y evitar la propagación.</p> <p>-Contaje de leucocitos aumentado en el 24% de pacientes y disminuido en el 9%: neutrófilos aumentados en un 38 %; linfocitos disminuidos en 35%; plaquetas disminuidas en 12% y aumentado en 4%: TTP aumentado en 6% y disminuido en 16%; TP disminuido en 30%; Dímero D aumentado en 36%; LDH aumentado en 76%; Procalcitonina aumentado en 6%; interleucina-6 aumentado en 52%; ferritina aumentada en 63%; PCR aumentada 86% de pacientes</p>							
Figuras/tablas importantes	<p>Tabla N 1. Datos demográficos, características iniciales y resultados clínicos de 99 pacientes ingresados en el Hospital Wuhan con neumonía 2019-nCoV</p> <p>Tabla N 3. Resultados del laboratorio de pacientes con neumonía por COVID-19 nuevo coronavirus (nCoV)</p>							