

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i1>

Concentraciones séricas de interleuquina 6 y su valor pronóstico de letalidad en adultos mayores con Covid-19

Serum interleukin 6 concentrations and their prognostic value for lethality in older adults with Covid-19

Concentrações séricas de interleucina 6 e seu valor prognóstico para letalidade em idosos com Covid-19

Nelly Isabel Amaiquema Marquez ^I
amaiquema-nelly0905@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-6610-9952>

Augusto Leonel Durán Cañarte ^{II}
augusto.duran@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-4967-7106>

Correspondencia: amaiquema-nelly0905@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/08/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 19/11/2022

1. Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador.
2. Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador.

Resumen

La pandemia de COVID-19, ha afectado a todas las edades, etnias o género. El Objetivo del estudio fue analizar evidencias científicas sobre las concentraciones séricas de la interleuquina 6 (IL-6) y su valor pronóstico de letalidad en adultos mayores con COVID-19. El diseño es documental con bibliográficas en PubMed, Elsevier, Google Académico, SciELO, Scopus, Biblioteca Cochrane, Web of Science de entes de salud. Se seleccionaron 116 artículos bajo criterios de inclusión y exclusión, publicados en el periodo 2020-2022. En la frecuencia de mortalidad en adultos mayores con COVID-19 fue evidente una variabilidad entre intrapaíses que permitió ubicarla en el rango de 3 al 75% en adultos mayores de 60 años, aunque se ha observado una disminución de la letalidad por COVID-19 al compararla con la observada al inicio de la pandemia. Las concentraciones séricas de interleuquina 6 (IL-6) en adultos mayores según el grado de severidad de la infección, evidenciaron rangos de detección desde 1,62 a 7,52 pg/L en pacientes no graves, mientras que en pacientes graves el rango de las concentraciones séricas de IL-6 fue desde 4,83 a 23,4 pg/L, estrechamente relacionada con la severidad y mayor letalidad de los casos graves.

Palabras Claves: Citoquinas proinflamatorias; SARS-CoV-2; adultos mayores; factores de riesgo; pandemia; mortalidad.

Abstract

The COVID-19 pandemic has affected all ages, ethnicities, or genders. The objective of the study was to analyze scientific evidence on the serum concentrations of interleukin 6 (IL-6) and its prognostic value for lethality in older adults with COVID-19. The design is documentary with bibliographies in PubMed, Elsevier, Google Scholar, SciELO, Scopus, Cochrane Library, Web of Science of health entities. 116 articles were selected under inclusion and exclusion criteria, published in the period 2020-2022. In the frequency of mortality in older adults with COVID-19, intra-country variability was evident, which allowed it to be placed in the range of 3 to 75% in adults over 60 years of age, although a decrease in mortality from COVID-19 has been observed at compare it with that observed at the beginning of the pandemic. The serum concentrations of interleukin 6 (IL-6) in older adults according to the degree of severity of the infection, showed detection ranges from 1.62 to 7.52 pg/L in non-severe patients, while in severe patients the range

of the serum concentrations of IL-6 was from 4.83 to 23.4 pg/L, closely related to the severity and greater lethality of severe cases.

Key Words: Proinflammatory cytokines; SARS-CoV-2; older adults; risk factor's; pandemic; mortality.

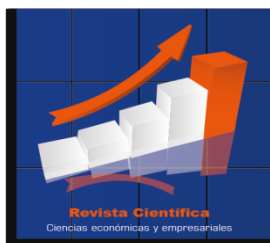
Resumo

A pandemia do COVID-19 afetou todas as idades, etnias ou gêneros. O objetivo do estudo foi analisar as evidências científicas sobre as concentrações séricas de interleucina 6 (IL-6) e seu valor prognóstico para letalidade em idosos com COVID-19. O projeto é documental com bibliografias em PubMed, Elsevier, Google Scholar, SciELO, Scopus, Cochrane Library, Web of Science de entidades de saúde. Foram selecionados 116 artigos segundo critérios de inclusão e exclusão, publicados no período de 2020-2022. Na frequência de mortalidade em idosos com COVID-19, foi evidente a variabilidade intra-país, o que permitiu situar-se no intervalo de 3 a 75% em adultos com mais de 60 anos, embora tenha ocorrido uma diminuição da mortalidade por COVID-19. 19 foi observado em comparação com o observado no início da pandemia. As concentrações séricas de interleucina 6 (IL-6) em idosos de acordo com o grau de gravidade da infecção, mostraram faixas de detecção de 1,62 a 7,52 pg/L em pacientes não graves, enquanto em pacientes graves a variação das concentrações séricas de IL-6 foi de 4,83 a 23,4 pg/L, intimamente relacionado com a gravidade e maior letalidade dos casos graves.

Palavras-chave: Citocinas pró-inflamatórias; SARS-CoV-2; adultos mais velhos; Fatores de risco; pandemia; mortalidade.

Introducción

En diciembre de 2019 apareció un nuevo corona virus, que el Comité Internacional de Taxonomía de Virus renombró 2019-nCoV como síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en mayo de 2020, que pertenece a la familia Coronaviridae, (del latín corona = corona, que se debe a su morfología como viriones esféricos con una cubierta central y proyecciones superficiales que se asemejan a una corona). Estos virus están envueltos, con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo (26–32 kb) .(X. Li et al., 2020) El virus se ha propagado tan rápidamente en todo el mundo y los casos en aumento fueron tan alarmantes que la Organización Mundial de la Salud



(OMS) lo declaró una emergencia sanitaria mundial. No es la primera vez que esta familia de virus afecta a la población, ya que, en las últimas dos décadas, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), causaron dos grandes epidemias conocidas por su propagación silenciosa. (Nuevo coronavirus 2019, s. f.) (Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it, s. f.)

El nuevo brote registrado en la ciudad de Wuhan-China en el año 2019 causado por un nuevo virus, fue designada enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19 (por sus siglas en inglés) que se propagó con rapidez en todo el mundo convirtiéndola en pandemia (Nuevo coronavirus 2019, s. f.) . A la fecha las casuísticas mundiales registran 542.299.970 casos de COVID-19 en todo el mundo, con 6.326.450 fallecidos, a pesar de que una población de 11.638.918.222 ya está vacunada y teóricamente inmune (Dong et al., 2020). Además, ha habido mutaciones frecuentes en este nuevo coronavirus y aunque la virulencia ha ido disminuyendo, la transmisión ha aumentado, especialmente con la mutación Delta (Linaje B.1.617.2) (Valero-Cedeño et al., 2020). Las mutaciones no solo plantean desafíos para el control de epidemias, sino que también reducen en gran medida la eficacia de las vacunas (Dong et al., 2020)

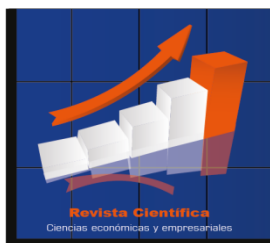
El SARS-CoV-2 ha tenido un impacto devastador en la vida humana y ha impulsado esfuerzos globales para desarrollar medidas de control en todos los ámbitos. Las de prevención y control social incluyen restricciones de tránsito, aumento del distanciamiento social, protección personal, higiene ambiental, movilización social, publicidad y educación. Los casos confirmados, sospechosos y contactos estrechos han sido atendidos o puestos en observación de manera estandarizada y se han promovido campañas de vacunación masiva en la población (Nuevo coronavirus 2019, s. f.) (Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it, s. f.)

La infección por SARS-CoV-2 se inicia cuando el dominio de unión al receptor (RBD) se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), cuya afinidad es diez veces mayor que la del SARS-CoV (8). La unión desencadena la escisión de ACE2, que está altamente regulada por la inflamación de tipo 2 a través de la interleucina-13 (IL-13) y los interferones (IFN) (Sajuthi et al., 2020). La regulación positiva de ACE2 aumenta los niveles de citoquinas funcionales como IL-1,

IL-10, IL-6 e IL-8 (11). En general, la mayoría de los pacientes con COVID-19 son asintomáticos o levemente sintomáticos, con o sin síntomas similares a los de la gripe (81,4%) (Borges do Nascimento et al., 2020). El virus infecta principalmente las vías respiratorias superiores, pero en el 13,9% de los pacientes, la infección puede extenderse a las vías respiratorias inferiores, causando neumonía grave y provocando, en algunos casos, lesión pulmonar aguda (LPA) mortal y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), donde los pacientes requieren ventilación asistida y terapia de cuidados intensivos (Borges do Nascimento et al., 2020) (Huang et al., 2020). La LPA y el SDRA pueden progresar a falla multiorgánica o coagulación intravascular diseminada (CID) con rara recuperación clínica, lo que convierte al SARS-CoV-2 en una importante amenaza para la salud pública. (Z. Wu & McGoogan, 2020).

El SDRA es una complicación importante de la enfermedad respiratoria por coronavirus 2019, con una tasa de mortalidad que alcanza hasta el 40%. La principal causa subyacente del SDRA es una tormenta de citocinas que provoca una respuesta inmunitaria desregulada provocada por la destrucción celular que desencadena a su vez una respuesta inmunitaria local (Halim et al., 2022). Generalmente, las citoquinas y quimioquinas juegan un papel importante en la inmunopatología de enfermedades causadas por patógenos virales. Las citocinas son mensajeros moleculares, incluidos el interferón (IFN), la interleucina y los factores de crecimiento, utilizados por las células inmunitarias para comunicarse de forma paracrina o autocrina. Los estudios en pacientes después de la infección por SARS-CoV-2 mostraron que las citocinas y quimioquinas proinflamatorias producidas por las células epiteliales de las vías respiratorias (AEC), las células dendríticas (DC) y los macrófagos tienen un papel importante en la inmunopatología pulmonar y la gravedad de la enfermedad. IL-6, IL-8, IL-1 β y TNF- α liberados por las células epiteliales, los neumocitos y los macrófagos del tejido pulmonar y bronquial se encuentran entre las citocinas iniciales que aumentan rápidamente en la sangre de los pacientes durante la infección temprana (Xiong et al., 2020) (P. Song et al., 2020).

Las citoquinas IL-6 e IL-1 β estimulan la producción de proteína C reactiva (CRP), que media las respuestas inflamatorias sistémicas, mientras que TNF- α estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de fibras de colágeno, que posteriormente causan fibrosis pulmonar (18). Durante la COVID-19 se activan los Linfocitos TCD4 + para diferenciarse en células Th1, que liberan factor estimulador de colonias granulocítico microfónico (GM-CSF) y otras citoquinas proinflamatorias



que activan aún más los monocitos para liberar IL-6 (Y. Zhou et al., 2020) . La IL-6 también puede liberarse de macrófagos en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (Moore & June, 2020).

La IL-6 se une a sus receptores en las células inmunitarias y no inmunitarias y la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), quimiocina CCL2, IL-8 e IL-6 adicional. Además, la IL-6 también disminuye la expresión de E-cadherina en las células endoteliales, lo que lleva, junto con el VEGF, a un aumento de la permeabilidad vascular y la fuga, lo que finalmente da como resultado la hipotensión y la disfunción pulmonar que se observan en la infección por SARS-CoV-2 que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (C. Wang et al., 2020).

Un metanálisis de nueve estudios de China que estudiaron a 1426 pacientes apoyó el papel de la IL-6 en la virulencia del SARS-CoV-2 durante la COVID-19. Se demostró que la IL-6 estaba elevada en el suero de pacientes gravemente infectados que presentaban dificultad respiratoria y que ingresaron en la UCI, lo que convierte a la IL-6 en un marcador importante para evaluar la gravedad de la enfermedad y estratificar de manera temprana a los pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones. Además, la IL-6 es responsable de la elevación de la proteína C reactiva (PCR), el amiloide A sérico, fibrinógeno y la hepcidina, y de la inhibición de la síntesis de albúmina (Aziz et al., 2020).

Por el contrario, otro estudio que investigó el vínculo entre los subconjuntos de linfocitos, la liberación de citoquinas, el índice de inflamación pulmonar (PII) y la evolución de la enfermedad mostró un valor cero de IL-6 en pacientes levemente infectados en la mitad de la población del estudio. Determinaron que este hallazgo se debía a la inhibición de Th2 implicada en la inmunidad humoral en una etapa temprana de la infección, por lo que enfatizaron la importancia de la IL-6 como marcador de la gravedad de la enfermedad (Wan et al., 2020). Además, no se detectaron cambios significativos en los niveles de transcripción de IL-6 en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con COVID-19, lo que indica que la fuente de IL-6 en el suero son principalmente las células epiteliales pulmonares (Xiong et al., 2020).

Por otro lado, estudios previos han demostrado que el SARS-CoV-2 causa peores resultados y una mayor tasa de mortalidad en adultos mayores y aquellos con comorbilidades como hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad renal crónica (ERC). Globalmente, un porcentaje significativo de adultos mayores tienen estas enfermedades, lo

que los pone en mayor riesgo de infección. Además, muchos adultos con estas comorbilidades reciben inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina II. Los estudios han demostrado que estos medicamentos regulan al alza el receptor ACE-2, el mismo receptor que utiliza el virus para ingresar a las células huésped. Aunque se ha planteado la hipótesis de que esto puede causar un mayor riesgo de infección, se necesitan más estudios sobre el papel de estos medicamentos en las infecciones por COVID-19 (Shahid et al., 2020).

Antecedentes

(Ansari et al., 2022) en su artículo de revisión publicado en el año 2022 sobre la asociación entre diferentes biomarcadores predictivos y la mortalidad de COVID-19, recuperaron las frecuencias alélicas mundiales de los datos de la OMS y correlacionaron los polimorfismos de antígeno leucocitario humano (HLA), las citoquinas inflamatorias y los receptores similares a las inmunoglobulinas de células asesinas, con las tasas diarias de mortalidad (DDR) y la tasa de letalidad (CFR). La prueba de correlación del coeficiente de Spearman para evaluar la relación entre las tasas diarias de mortalidad (DDR) y las variables inmunológicas mostró una correlación estadísticamente significativa entre la DDR y todas las variables inmunológicas excepto TNFa857T, TNFa863A IL2330G e IL2166T ($p < 0,001$). Además, hubo una correlación estadísticamente significativa entre el DDR y algunos marcadores HLA. Este estudio muestra que los biomarcadores predictivos y la mortalidad de COVID-19 están asociados con los marcadores HLA. Sin embargo, estos resultados deberían confirmarse en un acuerdo más estructurado considerando enfermedades potenciales con mal pronóstico porque están relacionadas con estos marcadores genéticos inmunes.

(Mardani et al., 2022) en su estudio publicado en el año 2022 sobre asociación entre parámetros inflamatorios séricos y la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19, analizaron los marcadores sanguíneos de pacientes con COVID-19 e investigaron la correlación entre las citocinas inflamatorias séricas y la gravedad de la enfermedad. Fue un estudio transversal prospectivo, en 50 pacientes con COVID-19 y 20 pacientes sin COVID-19. Se observaron diferencias en los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR), IL-6 y TNF- α , así como en la velocidad de sedimentación globular (VSG), el recuento de linfocitos (LYM) y el recuento de neutrófilos (NEU) entre los dos grupos. Hubo diferencias significativas en los niveles séricos de IL-6, TNF- α y PCR entre los

grupos grave y no grave, que fueron mayores en el grupo grave. Además, hubo una correlación significativa entre la gravedad de la enfermedad y PCR con VSG ($r = 0,79$), PCR con IL-6 ($r = 0,74$), LYM con NEU ($r = -0,97$) y VSG con TNF- α ($r = 0,7$). Los hallazgos de este estudio, como el primer estudio en Irán, sugieren que los niveles de IL-6, TNF- α , ESR y CRP podrían usarse para predecir la gravedad de la enfermedad COVID-19.

(Mardani et al., 2022) en su estudio retrospectivo publicado en el año 2022, sobre la asociación entre citoquinas inflamatorias y anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con COVID-19 en una cohorte de 272 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio. Se realizaron evaluaciones de laboratorio de citocinas séricas (IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α), anticuerpos IgG/IgM anti-SARS-CoV-2 y biomarcadores de sangre periférica durante la hospitalización. Al ingreso hospitalario, el 36,4% de los pacientes estaban gravemente enfermos, el 51,5% de los pacientes tenían ≥ 65 años y el 60,3% de los pacientes tenían comorbilidades. Se observaron niveles más altos de IL-2R e IL-6 en pacientes de mayor edad (≥ 65 años). Diferencias significativas de IL-2R, IL-6, IL-8 e IL-10 se observaron entre pacientes moderadamente enfermos y gravemente enfermos. Los títulos altos de IL-6, IL-8 y TNF- α en etapa temprana se correlacionaron positivamente con títulos altos de IgG en etapa tardía. Las muertes se observaron principalmente en pacientes mayores gravemente enfermos (45,9%). Las respuestas tempranas de citocinas elevadas como la IL-6 reflejan las respuestas inmunitarias activas, lo que lleva a títulos altos de anticuerpos IgG contra COVID-19.

(Edén et al., 2022) en su investigación transversal y comparativa publicada en el año 2022 sobre antígeno viral y biomarcadores inflamatorios en líquido cefalorraquídeo en pacientes con infección por COVID-19 y síntomas neurológicos, incluyeron pacientes adultos que ingresaron en un Hospital Universitario en Suecia. A todos los pacientes se les tomaron muestras de LCR debido a síntomas neurológicos o dentro de un protocolo de estudio. Se incluyeron voluntarios sanos y grupo control pre-pandémico. Los resultados demostraron que 30 de los pacientes (68%) eran hombres; 26 con COVID-19 moderado y 18 con COVID-19 grave y 41 controles (COVID negativo sin evidencia de infección del SNC), 19 (46%) de los cuales eran hombres. 21 pacientes eran neuroasintomáticos y 23 eran neurosintomáticos (21 con encefalopatía). Los pacientes tenían un aumento notable de neopterin, $\beta 2$ -microglobulina, interleucina (IL) 2, IL-6, IL-10 y factor de

necrosis tumoral α en el LCR en comparación con los controles. No se observaron diferencias en ninguno de los biomarcadores del LCR en la enfermedad moderada en comparación con la grave. En este estudio de adultos suecos con infección por COVID-19 y síntomas neurológicos, los pacientes con COVID-19 tenían signos de lesión neuroaxonal y los pacientes neurosintomáticos tenían un perfil inflamatorio más marcado que no podía atribuirse a diferencias en la gravedad de COVID-19. Estos resultados resaltan la relevancia clínica de los síntomas neurológicos y sugieren que los componentes virales pueden contribuir a las respuestas inmunitarias del SNC sin una invasión viral directa.

(Y et al., 2022) en su estudio de revisión publicado en el año 2022 sobre las respuestas inmunitarias fisiopatológicas específicas del tipo de células relacionadas con el envejecimiento que exacerban la gravedad de la enfermedad en pacientes ancianos con COVID-19, realizaron un análisis de datos multimodales sobre inmunidad, inflamación e incidencia y gravedad de COVID-19 en función de la edad. Incluyeron la mortalidad por COVID-19 específica por edad y las pruebas de laboratorio de un gran registro de COVID-19, junto con datos epidemiológicos de ~3,4 millones de personas, datos de perfiles de células inmunitarias profundas a gran escala y datos de secuenciación de ARN unicelular de personas de edad avanzada. Evidenciaron que la disminución del recuento de linfocitos y los marcadores inflamatorios elevados (proteína C reactiva, dímero D y proporción de neutrófilos-linfocitos) están significativamente asociados con la gravedad de la COVID-19 específica de la edad. Las personas mayores con COVID-19 grave mostraron deficiencias de interferón tipo I y II, que se correlaciona con la carga viral del SARS-CoV-2. Históricamente, los niveles elevados de IL-6, IL-8, IL-10 e IL-27 se han asociado con una COVID-19 grave. En total, los pacientes graves con COVID-19 muestran distintos perfiles de citocinas relacionados con la edad: (a) los pacientes ancianos con COVID-19 hospitalizados tienen un nivel elevado de IL-6, IL-8 e IL-27, mientras que (b) los pacientes más jóvenes con UCI tienen expresión elevada de IL-6 e IL-10. Estos resultados indican que la expresión heterogénea de citocinas inflamatorias entre pacientes mayores y más jóvenes con COVID-19 puede mediar en la hospitalización relacionada con la edad y el ingreso en la UCI.

(Im & Hd, 2022) en su estudio publicado en el año 2022 sobre triple peligro en el envejecimiento: COVID-19, comorbilidades e inflamación-envejecimiento, en el que analizan como el Covid-19 pone en peligro vidas, ha interrumpido la vida normal, ha cambiado la forma en que se practica la

medicina y es probable que altere nuestro mundo en el futuro previsible. Casi dos años después del presunto primer diagnóstico de COVID-19 en China, se han confirmado más de doscientos cincuenta millones de casos y más de cinco millones de personas han muerto en todo el mundo, y las cifras aumentan a diario. Uno de los aspectos más llamativos de la enfermedad de COVID-19 es la marcada diferencia en las experiencias de las personas con la enfermedad. Algunos, con mayor frecuencia grupos más jóvenes, son asintomáticos, mientras que otros se enferman gravemente con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonía o evolucionan a una enfermedad orgánica fatal. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en los grupos de mayor edad y en personas con comorbilidades como diabetes, enfermedades cardíacas y obesidad. Tres preguntas principales parecen importantes a considerar: ¿Qué entendemos acerca de los cambios en el sistema inmunitario que podrían contribuir al riesgo de las personas mayores de desarrollar COVID-19 grave? ¿Qué factores contribuyen a la mayor morbilidad y mortalidad en las personas mayores con COVID-19? ¿Cómo se podría apoyar y mejorar la inmunocompetencia en las personas y poblaciones mayores y más frágiles para brindar protección contra la enfermedad grave de COVID-19?

(X. Liu et al., 2022) en su investigación publicada en el año 2022 sobre las características clínicas y factores de riesgo relacionados con la gravedad de la enfermedad en 101 pacientes con COVID-19 hospitalizados en Wuhan, China, realizaron un análisis retrospectivo de las características clínicas de los pacientes con COVID-19 y exploraron los factores de riesgo para la gravedad de la enfermedad. Un total de 101 pacientes con COVID-19 hospitalizados en Wuhan, se clasificaron en tres subtipos: moderado ($n = 47$), grave ($n = 36$) y crítico ($n = 18$); el análisis de regresión logística multivariable reveló que la edad avanzada, la diabetes, la enfermedad hepática crónica, el porcentaje de neutrófilos ($N\% > 75\%$), la PCR > 4 mg/L, el dímero D $> 0,55$ mg/L, el IL-2R > 710 U/mL, IL-8 > 62 pg/mL e IL-10 $> 9,1$ pg/mL fueron variables independientes asociadas con COVID-19 grave. En conclusión, identificaron los factores de riesgo independientes para la gravedad de la neumonía por COVID-19, proporcionando evidencia para una predicción de riesgo más precisa.

(Alshammary et al., 2022) en su artículo de revisión sistemática y un metanálisis publicado en el año 2022 sobre los subconjuntos de células T y los niveles de interleucina-10 como predictores de

gravedad y mortalidad en COVID-19, realizaron una búsqueda que abarcó las bases de datos PubMed MEDLINE, Scopus, Web of Science y EBSCO. En comparación con los casos leves y sobrevivientes de COVID-19, los casos graves y sin sobrevivientes tenían recuentos más bajos de células T CD4/CD8 y niveles más altos de IL-10. Los hallazgos revelan que el nivel de células T CD4/CD8 e IL-10 son predictores confiables de gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19.

(Hasanvand, 2022) en su estudio de revisión publicado en el año 2022 sobre COVID-19 y el papel de las citoquinas en esta enfermedad, analizan los estudios que han demostrado que el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de activar y madurar las citoquinas proinflamatorias en el cuerpo. Los marcadores de citocinas son un grupo de moléculas de señalización polipeptídicas que pueden inducir y regular muchos procesos biológicos celulares al estimular los receptores celulares en la superficie. Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 está asociado con la activación de la inmunidad innata y se ha observado un aumento de neutrófilos, fagocitos mononucleares y células asesinas naturales, así como una disminución de las células T, incluidas las CD4+ y CD8. Es de destacar que durante la infección por SARS-CoV-2, se observa un aumento en la secreción o producción de IL-6 e IL-8 en pacientes con COVID-19 junto con una disminución de CD4+ y CD8+ y células T en general. Se ha demostrado que las interleucinas (como IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-17 e IL-18), IFN- γ , TNF- α , TGF- β y NF- κ B juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria del cuerpo a la infección por SARS-CoV-2.

(del Valle-Mendoza et al., 2022) en su estudio descriptivo de corte transversal publicado en el año 2022 sobre comparación de los niveles de citoquinas entre pacientes con COVID-19 que viven al nivel del mar y a gran altura, realizaron en dos ciudades peruanas a diferentes altitudes y midieron cinco citocinas proinflamatorias, incluidas: IL-6, IL-2, IL-10, IFN- γ y TNF- α mediante ensayos ELISA. Se reclutó un total de 35 pacientes con COVID-19 y 10 sujetos sanos de cada sitio de estudio. Los niveles medios de IL-6 ($p < 0,03$) y TNF- α ($p < 0,01$) fueron significativamente diferentes entre los grupos de estudio. Los niveles de IL-2, IL-10 e IFN- γ no fueron significativamente diferentes en los grupos de estudio. Los pacientes con COVID-19 que residen a gran altura tienden a tener niveles más altos de citoquinas inflamatorias en comparación con los pacientes que viven al nivel del mar, particularmente IL-6 y TNF- α . Una mejor comprensión de la respuesta inflamatoria en diferentes poblaciones puede contribuir a la implementación de enfoques

terapéuticos y preventivos. Se requieren más estudios que evalúen más pacientes, una mayor variedad de citoquinas y su impacto clínico.

(Lazzerini et al., 2022) en su investigación publicada en el 2022 sobre citocinas inflamatorias y arritmias cardíacas: la lección del COVID-19, analizan como las citocinas inflamatorias están implicadas en la patogenia de las arritmias cardíacas, la inflamación todavía se pasa por alto en gran medida en el tratamiento actual de los trastornos del ritmo cardíaco. Ahora, COVID-19, una enfermedad inflamatoria sistémica, provoca una prevalencia inesperadamente alta de eventos arrítmicos, lo que enfatiza la relevancia de la inflamación en la patogenia de las arritmias cardíacas.

Infección por covid-19

Tras la exposición, los CoV se unen a las células mediante una proteína «espiga», la cual es escindida por una proteasa de la célula huésped, lo que permite que el virus ingrese y se replique. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que se expresa ampliamente en el tracto respiratorio, corazón, riñones, intestinos, neuronas cerebrales, endotelio de arterias y venas, células inmunitarias y páncreas, ha sido identificada como uno de los principales receptores para el SARS-CoV-2 (C. Wu et al., 2020).

En la diabetes, además del marcado proceso inflamatorio, se produce un desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, con niveles aumentados de factores de coagulación e inhibición relativa del sistema fibrinolítico. Al mismo tiempo, tanto la resistencia a la insulina como la diabetes están asociadas con disfunción endotelial y aumento en la agregación y activación de las plaquetas, lo que favorece el desarrollo del estado protrombótico e hipercoagulación (Bikdeli et al., 2020).

Estudios en animales con SARS-CoV identificaron que la edad avanzada se relaciona con defectos en la función de las células T y células B con elevados marcadores de inflamación. Esto sugiere que la diabetes sola o en combinación con edad avanzada, hipertensión y/o enfermedades cardiovasculares que se caracterizan por estados proinflamatorios pueden contribuir a la replicación del SARS-CoV-2 y a una respuesta proinflamatoria prolongada, que conduciría a una forma de la enfermedad más severa y finalmente más letal (B. Li et al., 2020a).

Respuesta inmunitaria, edad, inflamación y covid-19

La COVID-19 es una pandemia mundial en curso causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Los pacientes con COVID-19 grave exhiben respuestas hiperinflamatorias caracterizadas por una activación excesiva de células mieloides, incluidos monocitos, macrófagos y neutrófilos, y una plétora de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. La evidencia acumulada también indica que la hiperinflamación es un factor impulsor de la progresión grave de la enfermedad, lo que ha impulsado el desarrollo de terapias antiinflamatorias para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Los corticosteroides, los inhibidores de IL-6R y los inhibidores de JAK han demostrado resultados prometedores en el tratamiento de pacientes con enfermedad grave. Además, Se han probado experimentalmente diversas formas de exosomas que ejercen funciones antiinflamatorias para el tratamiento de (Choi & Shin, 2022) .

El factor principal en la severidad y letalidad por COVID-19, es la neumonía con síndrome de liberación de citoquinas (SLC), el cual se evidencia en infecciones severas. El principal mecanismo de este síndrome es la incorporación rápida de células inflamatorias, células T y macrófagos entre otros, por medio de una descarga exagerada de citoquinas (Shimabukuro-Vornhagen et al., 2018). La reacción en cadena del SLC, genera lesiones inflamatorias en múltiples órganos y falla aguda funcional (E. Liu et al., 2020). El SLC relacionado con infección por COVID-19, se caracteriza por: disminución de circulación de linfocitos T CD4, CD8 y células NK, incremento de IL-6 en sangre periférica, fiebre continua, daño de tejidos y órgano causado por reacción inmune debido a liberación de citoquinas y disfunción en coagulación (W. Wang et al., 2020).

Las células del sistema inmune se relacionan con productos antioxidantes y prooxidantes, que ejercen un papel importante en la protección de las células inmunocompetentes frente al estrés oxidativo (N. Chen et al., 2020). Los pacientes con obesidad tienen un aumento de la acumulación calórica, pueden presentar deficiencias de algunos micronutrientes, que pueden afectar los niveles de diferentes tipos de vitaminas, minerales y oligoelementos, por ende, pueden ocasionar alteraciones en el sistema inmune e influir en la susceptibilidad del huésped a contraer infecciones (B. Li et al., 2020b).

La disbiosis intestinal es otro factor importante en la obesidad, que se involucra en el riesgo de desencadenar formas graves de COVID-19. La obesidad se asocia a una composición debilitada del microbioma intestinal, que es esencial para la regulación del sistema inmune del huésped y para

la protección contra la infección. Además, el microbioma intestinal atenúa el daño resultante de la infección. De hecho, algunos protocolos para el tratamiento de COVID-19 incluyen el uso de probióticos para mantener el equilibrio de la micro ecología intestinal y, fortalecer indirectamente el sistema inmunológico (Y. H. Jin et al., 2020).

Factores de riesgo y mortalidad en pacientes con covid-19

Los factores de riesgo considerados en el metaanálisis de efectos aleatorios fueron la edad, comorbilidades como la hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, malignidad, enfermedad renal crónica; y los paraclínicos DD, PCR, interleuquina 6 (IL-6), procalcitonina, LDH, y recuento linfocitario. Otras pruebas de laboratorio también han sido estudiadas como marcadores de pronóstico, por ejemplo, la troponina I, el recuento de plaquetas y el índice de neutrófilos/linfocitos (Lippi et al., 2020; J. Liu et al., 2020).

Parámetros de laboratorio que pueden ser predictores de progresión de la enfermedad, son: leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia, aumento de valores de DD, procalcitonina, biomarcadores cardíacos, citocinas proinflamatorias, ferritina, entre otros (Lippi et al., 2020). Los niveles de IL-6 y DD pueden usarse para estimar la gravedad de COVID-19 y si es necesario, se deben medir los niveles de IL-6 y DD, ya que este último mencionado aumenta la posibilidad de más de 5 veces de producir un estado de hipercoagulabilidad aumentando la posibilidad de presentar trombosis pulmonar pudiendo llevar a la muerte (Tang et al., 2020; G. Zhang et al., 2020). La especificidad de predecir la gravedad de la COVID-19 durante las pruebas en tándem de IL-6 y DD fue de hasta el 93,3 %, mientras que la sensibilidad de IL-6 y DD mediante la prueba paralela en la prueba en tándem de IL-6 y DD fue del 96,4 %. IL-6 y DD estuvieron estrechamente relacionados con la aparición de COVID-19 grave en pacientes adultos, y su detección combinada tuvo la mayor especificidad y sensibilidad para la predicción temprana de la gravedad de los pacientes con COVID-19, lo que tiene un valor clínico importante (Gao et al., 2020).

Un estudio prospectivo de cohorte de pacientes infectados por SARS-CoV-2, evidenciaron que la edad ≥ 65 años con hipertensión, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares presentó disnea, fatiga, producción de esputo, dolor de cabeza con recuento de glóbulos blancos $>10 \times 10^9/L$, neutrófilos $> 6.3 \times 10^9/L$, $CD3 + CD8 + \text{células } T \leq 75$ células/ μL , troponina cardíaca I ≥ 0.05

ng/mL, mioglobina >100 ng/L, creatinina $\geq 133 \mu\text{mol/L}$, DD $\geq 0.5 \text{ mg/L}$ y <60 mmHg se asoció con la muerte de pacientes con neumonía por COVID-19. Cuatro variables se han tomado como predictores de mortalidad: edad ≥ 65 años, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, células T CD3+ CD8+ $\leq 75 \text{ células}/\mu\text{L}$ y troponina cardíaca I $\geq 0.05 \text{ ng/mL}$ (F. Wang et al., 2020). Se debe recordar que los pacientes diabéticos padecen un cuadro de inflamación crónica de bajo grado que podría facilitar la tormenta de citoquinas, que a su vez sería la causa de los casos graves de neumonías COVID-19 y de la eventual muerte de muchos pacientes. La IL-6, entre los diferentes marcadores de inflamación (fibrinógeno, proteína C reactiva, DD) que se encontraron más elevados en los casos de COVID-19 con diabetes, en comparación con aquellos sin diabetes, merece especial atención (Paz Ibarra, 2020).

Los biomarcadores que han sido utilizados como destreza para diagnosticar pacientes con evolución de la enfermedad de alto riesgo y para sobrellevar el cuadro de la infección, los que han sido utilizados como referencia se encuentran el DD, tiempo de protrombina (TP) y plaquetas. El COVID-19 se relaciona con la variación de los parámetros de la coagulación, incluyendo características como es el aumento significativo del nivel en plasma del DD, incremento del fibrinógeno, alargamiento del TP y por ende los pacientes tienen predisposición a trombocitosis moderada. Por lo consiguiente, en los estudios se ha determinado que los pacientes con COVID-19 y neumonía severa con valores elevados de DD, pueden desarrollar tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) como complicación, siendo una de las causas relacionada con la mortalidad en pacientes (Y. Jin et al., 2020; Terpos et al., 2020)

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio

Investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió seleccionar artículos relacionados al tema.

Alcance del estudio

Este estudio por su naturaleza es de alcance descriptivo.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas como PubMed, SciELO, Elsevier, Web of Science y Biblioteca Cochrane; también se utilizaron en la búsqueda páginas web

oficiales de la OMS y otras de salud. Se utilizaron los términos MeSH: “COVID-19”, “citoquinas”, “letalidad”, “IL-6”, “edad”, “inflamación”, “tormenta de citoquinas”, “pronóstico”, “adultos mayores”, “mortalidad”. Se emplearon operadores booleanos “and” u “or”, dado que el interés fue buscar información de manera conjunta y separada.

Criterios de inclusión y exclusión

Para la recolección de información se incluyeron artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis, textos de divulgación científica y páginas oficiales de la OMS referentes al tema de investigación; no se aplicaron restricciones de diseño de estudio o de idioma, considerando artículos de países a nivel mundial, publicados en el periodo comprendido entre los años 2019 al 2022. Se excluyeron las tipologías de artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, tesis de repositorios, comentarios, opiniones, perspectivas, guías clínicas, resúmenes o actas de congresos.

Consideraciones éticas

Se aplicaron normas éticas al no incurrir en un plagio intencional, sin transgresión de la propiedad intelectual y hacer la citación correcta de los autores según las normas APA.

Proceso de selección y síntesis de la información

En la selección inicial se incluyeron 429 artículos de las bases de datos antes mencionadas y aplicando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 116 artículos que se relacionan en esta revisión. Una vez seleccionados los artículos, todos ellos fueron evaluados de manera independiente en cuanto a características básicas de publicación, de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones. Cuando durante la revisión hubo dudas para su inclusión, se dio paso a la revisión del texto completo del documento (Jiménez-Ruiz et al., 2021) (Figura 1).

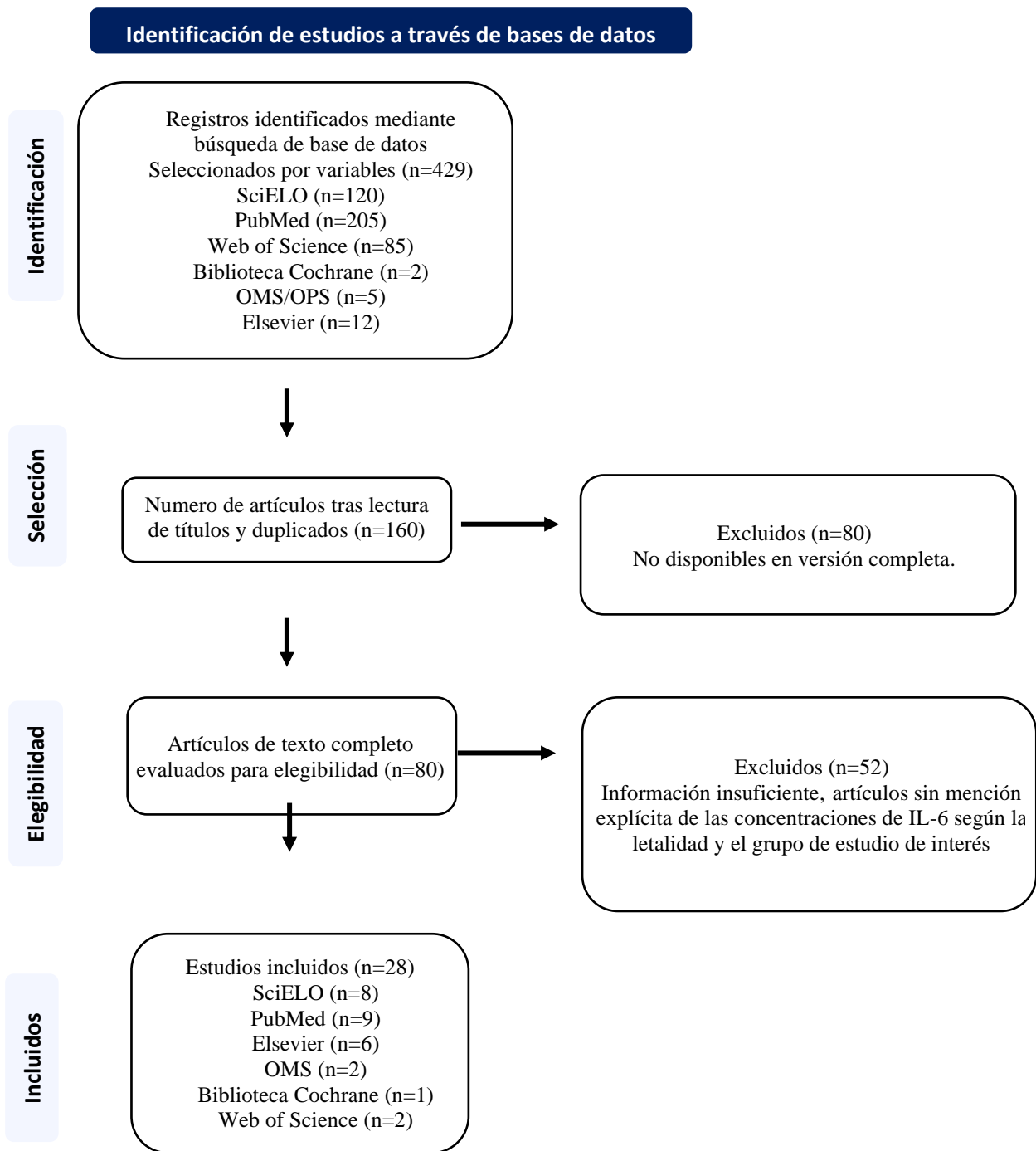
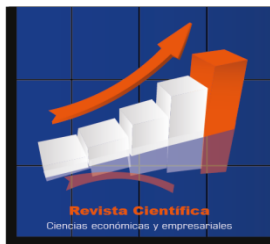


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA utilizado para la selección de artículos. Estrategia de búsqueda y selección del material científico para el desarrollo de la revisión (Page et al., 2021).



Resultados

Al establecer la frecuencia de mortalidad en adultos mayores con COVID-19 se seleccionaron 19 estudios que permitieron evidenciar un amplio rango global de frecuencia de mortalidad que se ubicó desde el 3 al 75% en adultos mayores de 60 años. La variabilidad fue observada entre e intrapaíses. En Italia se observó la frecuencia de letalidad mas baja reportada (3%) hasta una de las mas alta (64%), caso similar en China desde 5,3% hasta la mas alta (75%), este ultimo incluye regiones de Europa y Norte América. La frecuencia de mortalidad en España fue relativamente homogénea desde 35,9 a 46,9%, al igual que en Corea del Sur (15 a 20,4%) (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia global de la mortalidad en pacientes adultos mayores con COVID-19.

Autor/referencia	Tipo estudio	de País	Edad (Años)	Mortalidad (%)
Hwang et al., 2020	Cohorte	Corea del Sur	≥60	15
Lee et al., 2020	Cohorte	Corea del Sur	≥65	20,4
Liu et al., 2022	Cohorte	China	60	37,3
Li et al., 2020	Cohorte	China, regiones europeas y América del Norte	≥70	75
Li et al., 2020	Cohorte	China	64-78	47,7
Liu et al., 2020	Cohorte (retrospectiva)	China	68	5,3
Mei et al., 2021	Cohorte	China	≥65	59,2
Gao et al., 2020	Observacional	China	≥65	20
P. Song et al., 2020	Original	China	≥60	5,3
Tan et al., 2021	Original	China	≥70	12,1
F. Wang et al., 2020	Cohorte	China	≥65	15,74

Con la finalidad de evidenciar las concentraciones séricas de interleuquina 6 (IL-6) en adultos mayores con COVID-19, según el grado de severidad de la infección se seleccionaron 10 estudios científicos muy recientes, que demuestran según los valores de referencia utilizados por cada grupo de autores, en siete países del mundo que incluyeron una población de pacientes de 2.847 adultos mayores con COVID-19, que la IL-6 sérica de estos pacientes expresada en pg/L estuvo en un rango de detección desde 1,62 a 7,52 pg/L en 2.152 pacientes no graves, que representaron el 75,5% del total compilado en los estudios citados; mientras que en el 20,3% (n=579) pacientes graves el rango de las concentraciones séricas de IL-6 fue desde 4,83 a 23,4 pg/L, estrechamente relacionada con la severidad y mayor letalidad de los casos graves (Tabla 2).

Tabla 2. Concentraciones séricas de Interleuquina 6 (IL-6) en pacientes adultos mayores con COVID-19.

Autor	Año	País	n	Casos moderados n (%)	Casos graves n (%)	Concentraciones séricas de IL-6 (pg/L)
del Valle-Mendoza et al., 2022	2022	Estados Unidos	1.484	1422 (95,8)	62 (4,2)	< 7,4 en pacientes no graves > 7,4 en pacientes graves
Mardani et al., 2022	2022	Irán	50	15 (11, 24)	18 (13, 26)	< 7,4 en pacientes no graves > 8,2 en pacientes graves
(F. Zhou et al., 2020)	2020	China	272	173 (63,6)	99 (36,4)	< 7,4 en pacientes no graves > 7,4 en pacientes graves
(Richardson et al., 2020)	2020	India	200	4 (20)	164 (91,1)	< 7,4 en pacientes no graves > 7,4 en pacientes graves
(Martos Pérez et al., 2021)	2021	Suecia	44	21 (47,7)	23 (52,3)	5,48 en pacientes no graves 15, 6 en pacientes graves



(Niquini et al., 2020)	Pereira 2020	Suecia	78	23 (29,5)	12 (15,4)	2,3 en pacientes no graves 23,4 en pacientes graves
Schultheiß et al., 2022	2022	Alemania	318	258 (81,1)	36 (18,86)	< 7,4 en pacientes no graves > 7,4 en pacientes graves
TOTAL						1,62-7,52 en pacientes no graves 4,83-23,4 en pacientes graves

Para documentar el valor pronóstico de mortalidad de la IL-6 en pacientes adultos mayores con COVID-19 se seleccionaron 26 estudios que a lo largo de la pandemia han reportado parámetros clínicos y de laboratorio con valor pronóstico para la letalidad en pacientes adultos mayores infectados con COVID-19, los cuales son diversos, pero en el caso de la IL-6 evidencian que tiene valor para predecir no solo el curso clínico y la severidad, sino también la mortalidad en estos pacientes dado que los niveles medios de IL-6 eran significativamente más altos en pacientes con COVID-19 grave en comparación con pacientes con COVID-19 no grave. Además, la IL-6 también se informó como un predictor independiente de ingreso en la UCI y niveles medios de IL-6 más altos en las muertes por COVID-19 que en los sobrevivientes (Tabla 3).

Tabla 3. Pronóstico de mortalidad de parámetros clínicos e interleuquina 6 (IL-6) en pacientes adultos mayores con COVID-19.

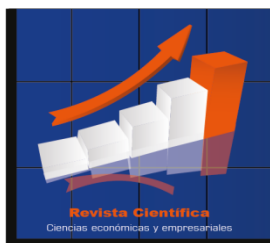
Pronóstico	Parámetros clínicos	Parámetros de laboratorio	de Referencia
De mortalidad	Edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, inhibidores de la	Recuento bajo de linfocitos, elevados de lactato,	Mardani et al., 2022, Xiong et al., 2020, Talwar et al., 2022, Edén et al., 2022, (Y. Zhou et al., 2020, del

enzima convertidora de dímero-D, **IL-6**, Valle-Mendoza et al.,
angiotensina, apnea procalcitonina. 2022, (Schultheiß et al.,
obstruktiva del sueño, 2022. Gao et al., 2020,
faringalgia, antecedentes Tang et al., 2020, Belletti
de tromboembolismo et al 2021, Sai et al., 2021
venoso, sexo masculino,
cardiopatía coronaria,
cáncer, hepatopatía
crónica, EPOC, demencia,
inmunosupresión,
enfermedad arterial
periférica, reumatológica
y tabaquismo, disbiosis
del microbioma intestinal.

IL: interleucina; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva cónica; PCR: Proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa.

Discusión

En esta investigación documental se analizan evidencias científicas relacionadas a las concentraciones séricas de la interleuquina 6 (IL-6) y su valor pronóstico de letalidad en adultos mayores con COVID-19. Las evidencias de una alta mortalidad de hasta el 75% en adultos mayores con COVID-19 con disminución progresiva al comparar con el inicio de la pandemia (Hwang et al., 2020) (L. Wang et al., 2020) , y de las concentraciones séricas de IL-6 asociadas a la gravedad de la infección (Mardani et al., 2022) (Y et al., 2022) (del Valle-Mendoza et al., 2022) (Del Valle et al., 2020) (Schultheiß et al., 2022) y a la letalidad de la misma (Gao et al., 2021) (Sai et al., 2021) permiten a la luz de esos hallazgos concluir que la IL-6 es un factor pronóstico independiente de la gravedad y mortalidad de la COVID-19, tal como lo demuestran estudios recientes como el de Halim y col. (Halim et al., 2022)



Los estudios centrados en la actual pandemia de SARS-CoV-2 ya han investigado la asociación entre la patogenia de la enfermedad y el proceso inflamatorio. Se postula que una respuesta inmune multifactorial podría estar relacionada con la gravedad de la COVID-19. Los resultados del presente estudio respaldan este postulado al indicar un aumento de los niveles de IL-6 en conjunto a otros parámetros de laboratorio. Independientemente del grupo de edad, los pacientes afectados por COVID-19 tienen concentraciones plasmáticas más altas de citocinas inflamatorias, como TNF- α e IL-6 y de quimiocinas y moléculas que activan las células, como CXCL10, CCL2, CCL3, G-CSF, IL-2, IL-7 e IL-10 (111). También hay un aumento circulante de otros marcadores inflamatorios bien conocidos, como PCR, ferritina, dímero D y amiloide sérico A (Sai et al., 2021). Los hallazgos encontrados con respecto a la IL-6 evidencian que es una citoquina proinflamatoria que juega un papel en la reacción inflamatoria aguda, que aumenta la migración de leucocitos a áreas de inflamación, aumenta la división de células B que producen anticuerpos y desempeña un papel en la diferenciación Th17 en células T tal como lo reporta (Hojyo et al., 2020). La IL-6 activa la cascada intracelular de Jak/STAT (Janus kinasas/signal transducers and activators of transcription) a través de STAT3 forma un circuito de retroalimentación positiva, es decir, el amplificador de IL-6 (IL-6 AMP), en células no inmunes. Como resultado, se produce una hiperactivación de NF- κ B, que a su vez produce un número excesivo de citoquinas, también conocido como tormenta de citoquinas. Se sabe que una tormenta de citoquinas en pacientes con COVID-19 causa condiciones fatales como SDRA, neumonía grave, insuficiencia orgánica múltiple y coagulación (J. Song et al., 2020) (Tan et al., 2021).

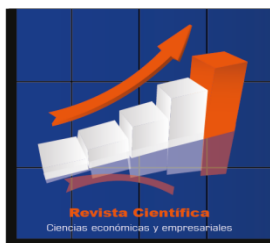
Algunos estudios sugieren que una respuesta inmunitaria exacerbada es la principal responsable del empeoramiento de las infecciones por SARS-CoV-2, independientemente del grupo de edad (IDTM UMG COVID-19 Group et al., 2020) (L. Wang et al., 2020). La activación inmunitaria excesiva y la producción de citoquinas proinflamatorias se observan comúnmente en pacientes con COVID-19 (W. Zhang et al., 2020). Esta respuesta inmune exacerbada es crucial para la eliminación de patógenos, pero su descontrol puede ser destructivo al provocar inflamación sistémica, hiperpermeabilidad vascular, insuficiencia orgánica múltiple y, finalmente, la muerte. En las infecciones virales que llegan a los pulmones, el síndrome de tormenta de citocinas contribuye a la apoptosis de las células epiteliales y endoteliales, lo que provoca la fuga de líquido

en los pulmones, la acumulación de leucocitos y la fibrosis tisular, que, a su vez, provocan SDRA (Coperchini et al., 2020).

Diferentes estudios y metaanálisis han evidenciado que los niveles medios de IL-6 eran 2,9 veces más altos en pacientes con COVID-19 complicado, en comparación con pacientes con COVID-19 sin complicaciones y también recientemente se ha informado del uso terapéutico de inhibidores de esta citoquina con disminución de la incidencia de muerte en pacientes con COVID-19 que recibieron este tratamiento (Halim et al., 2022).

Es necesaria una consideración crítica para la atención y el manejo de COVID-19 en la población de adultos mayores considerando los drásticos contrastes en la manifestación y el pronóstico en comparación con otros grupos de edad y las altas prevalencias de mortalidad evidenciada en los diferentes estudios seleccionados (3 al 75%) (Hwang et al., 2020) (L. Wang et al., 2020). La variabilidad fue observada entre e intrapaís. Sin embargo, fue más alta en China (75%) (Lee et al., 2020) e Italia (64%) (IDTM UMG COVID-19 Group et al., 2020). En países latinos no se encontraron tasas de letalidad definida para adultos mayores sino más bien global de estas poblaciones. La mortalidad por COVID-19 se asocia de forma independiente con la edad del paciente; mientras que elementos séricos y sanguíneos específicos (hipernatremia, linfopenia, niveles séricos elevados de IL-6 y CRP y D-dímero), los síntomas (presentaciones iniciales graves) y las comorbilidades, son predictivos de la forma grave de la enfermedad; no obstante, los resultados compilados permiten concluir que la IL-6 es un predictor de gravedad y letalidad en los pacientes adultos mayores (Belletti et al., 2021) (X. Liu et al., 2022).

La identificación de pruebas de laboratorio o biomarcadores capaces de discriminar entre los casos graves y los que no, así como los pacientes con alto o bajo riesgo de mortalidad, ha sido uno de los retos que se han presentado durante esta pandemia de COVID-19, en la búsqueda de una mejor estratificación del riesgo y una asignación adecuada de los recursos. Así mismo, otros factores, no incluidos en esta investigación, también han representado retos importantes como el ser asintomático con una carga viral capaz de diseminar convierte a los pacientes incluyendo los adultos mayores, en una fuente potencial de propagación viral. Los pacientes de edad avanzada con COVID-19 son más vulnerables a los desenlaces fatales. Con base en los resultados mostrados varias características clínicas y hallazgos de laboratorio, dentro de los cuales destacan las concentraciones séricas de IL-6, permiten predecir la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, se



deben considerar medidas preventivas estrictas, diagnóstico y manejo oportuno en los adultos mayores para reducir el SDRA y las complicaciones graves (Y. Chen et al., 2021). Se necesitan más investigaciones prospectivas para eliminar las variables de confusión y dilucidar los factores de riesgo predictivos que contribuyen a la mortalidad y morbilidad de los pacientes en cada área geográfica y de acuerdo a los lineamientos de cada país. La mortalidad de estos pacientes podría reducirse con la observación temprana de las alteraciones clínicas observadas y el actuar de manera oportuna. La utilización de biomarcadores como la IL-6 que alerten sobre el progreso de la enfermedad, sería de mucha utilidad para seguir avanzando y mejorando la letalidad y secuelas post-COVID-19, independientemente de las medidas de prevención y control implementadas y ampliamente documentadas.

Conclusiones

Al establecer la frecuencia de mortalidad en adultos mayores con COVID-19 fue evidente una variabilidad muy alta entre e intrapaíses que permitió ubicarla en el rango de 3 al 75% en adultos mayores de 60 años, aunque se ha observado una disminución de la letalidad por COVID-19 al compararla con la observada al inicio de la pandemia.

Con los datos recopilados para evidenciar las concentraciones séricas de interleuquina 6 (IL-6) en adultos mayores con COVID-19 según el grado de severidad de la infección, se observaron rangos de detección desde 1,62 a 7,52 pg/L en pacientes no graves, mientras que en pacientes graves el rango de las concentraciones séricas de IL-6 fue desde 4,83 a 23,4 pg/L, estrechamente relacionada con la severidad y mayor letalidad de los casos graves.

La documentación del valor pronóstico de mortalidad de la IL-6 en pacientes adultos mayores con COVID-19 y las estimaciones resumidas concluyen que la IL-6 es un factor pronóstico de gravedad y la mortalidad de la COVID-19, de manera independiente.

Referencias

1. Alshammary, A. F., Alsughayyir, J. M., Alharbi, K. K., Al-Sulaiman, A. M., Alshammary, H. F., & Alshammary, H. F. (2022). T-Cell Subsets and Interleukin-10 Levels Are

- Predictors of Severity and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, 0. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.852749>
2. Ansari, N., Jahangiri, M., Shirbandi, K., Ebrahimi, M., & Rahim, F. (2022). The association between different predictive biomarkers and mortality of COVID-19. *Bulletin of the National Research Centre*, 46(1), 158. <https://doi.org/10.1186/s42269-022-00844-7>
 3. Aziz, M., Fatima, R., & Assaly, R. (2020). Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2283-2285. <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>
 4. Belletti, A., Campochiaro, C., Marmiere, M., Likhvantsev, V., Yavorovskiy, A., Dagna, L., Landoni, G., Zangrillo, A., & Hajjar, L. A. (2021). Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: A systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials. *Annals of Intensive Care*, 11(1), 152. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00941-2>
 5. Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C. Der, Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., ... Lip, G. Y. H. (2020). Covid-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950-2973. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.04.031>
 6. Borges do Nascimento, I. J., Cacic, N., Abdulazeem, H. M., von Groote, T. C., Jayarajah, U., Weerasekara, I., Esfahani, M. A., Civile, V. T., Marusic, A., Jeroncic, A., Carvas Junior, N., Pericic, T. P., Zakarija-Grkovic, I., Meirelles Guimarães, S. M., Luigi Bragazzi, N., Bjorklund, M., Sofi-Mahmudi, A., Altujjar, M., Tian, M., ... Marcolino, M. S. (2020). Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), E941. <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>
 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>
8. 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)
 9. Chen, Y., Klein, S. L., Garibaldi, B. T., Li, H., Wu, C., Osevala, N. M., Li, T., Margolick, J. B., Pawelec, G., & Leng, S. X. (2021). Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Research Reviews*, 65, 101205. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>
 10. Chen, Y., Yang, D., Cheng, B., Chen, J., Peng, A., Yang, C., Liu, C., Xiong, M., Deng, A., Zhang, Y., Zheng, L., & Huang, K. (2020). Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Diabetes and Covid-19 in Association with Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*, 43(7), 1399-1407. <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>
 11. Choi, H., & Shin, E.-C. (2022). Hyper-inflammatory responses in COVID-19 and anti-inflammatory therapeutic approaches. *BMB Reports*, 55(1), 11-19. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2022.55.1.152>
 12. Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F., & Rotondi, M. (2020). The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
 13. Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H.-H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., Lavin, Y., Swartz, T. H., Madduri, D., Stock, A., Marron, T. U., Xie, H., Patel, M., Tuballes, K., Van Oekelen, O., Rahman, A., Kovatch, P., Aberg, J. A., Schadt, E., ... Gnjjatic, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, 26(10), 1636-1643. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
 14. del Valle-Mendoza, J., Tarazona-Castro, Y., Merino-Luna, A., Carrillo-Ng, H., Kym, S., Aguilar-Luis, M. A., del Valle, L. J., Aquino-Ortega, R., Martins-Luna, J., Peña-Tuesta, I.,

- & Silva-Caso, W. (2022). Comparison of cytokines levels among COVID-19 patients living at sea level and high altitude. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07079-x>
15. Dong, E., Du, H., & Gardner, L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 533-534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
16. Edén, A., Grahn, A., Bremell, D., Aghvanyan, A., Bathala, P., Fuchs, D., Gostner, J., Hagberg, L., Kanberg, N., Kanjananimmanont, S., Lindh, M., Misaghian, S., Nilsson, S., Schöll, M., Sigal, G., Stentoft, E., Studahl, M., Yilmaz, A., Wang, M., ... Gisslén, M. (2022). Viral Antigen and Inflammatory Biomarkers in Cerebrospinal Fluid in Patients With COVID-19 Infection and Neurologic Symptoms Compared With Control Participants Without Infection or Neurologic Symptoms. *JAMA Network Open*, 5(5), e2213253-e2213253. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.13253>
17. Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., Zhu, Y., Liu, Y., Wang, X., & Wang, L. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(7), 791-796. <https://doi.org/10.1002/JMV.25770>
18. Gao, Y., Wang, C., Kang, K., Peng, Y., Luo, Y., Liu, H., Yang, W., Zhao, M., & Yu, K. (2021). Cytokine Storm May Not Be the Chief Culprit for the Deterioration of COVID-19. *Viral Immunology*, 34(5), 336-341. <https://doi.org/10.1089/vim.2020.0243>
19. García-Azorín, D., Martínez-Pías, E., Trigo, J., Hernández-Pérez, I., Valle-Peñacoba, G., Talavera, B., Simón-Campo, P., de Lera, M., Chavarría-Miranda, A., López-Sanz, C., Gutiérrez-Sánchez, M., Martínez-Velasco, E., Pedraza, M., Sierra, Á., Gómez-Vicente, B., Guerrero, Á., Ezpeleta, D., Peñarrubia, M. J., Gómez-Herrerías, J. I., ... Arenillas, J. F. (2020). Neurological Comorbidity Is a Predictor of Death in Covid-19 Disease: A Cohort Study on 576 Patients. *Frontiers in Neurology*, 11, 781. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00781>
20. Halim, C., Mirza, A. F., & Sari, M. I. (2022). The Association between TNF- α , IL-6, and Vitamin D Levels and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*, 11(2), Art. 2. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020195>

21. Hasanvand, A. (2022). COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*, 30(3), 789-798. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00992-2>
22. Hojyo, S., Uchida, M., Tanaka, K., Hasebe, R., Tanaka, Y., Murakami, M., & 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>
23. 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. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
24. Hwang, J., Ryu, H.-S., Kim, H. A., Hyun, M., Lee, J. Y., & Yi, H.-A. (2020). Prognostic Factors of COVID-19 Infection in Elderly Patients: A Multicenter Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 3932. <https://doi.org/10.3390/jcm9123932>
25. IDTM UMG COVID-19 Group, Treçarichi, E. M., Mazzitelli, M., Serapide, F., Pelle, M. C., Tassone, B., Arrighi, E., Perri, G., Fusco, P., Scaglione, V., Davoli, C., Lionello, R., La Gamba, V., Marrazzo, G., Busceti, M. T., Giudice, A., Ricchio, M., Cancelliere, A., Lio, E., ... Torti, C. (2020). Clinical characteristics and predictors of mortality associated with COVID-19 in elderly patients from a long-term care facility. *Scientific Reports*, 10(1), 20834. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77641-7>
26. Im, R., & Hd, A. (2022). Triple jeopardy in ageing: COVID-19, co-morbidities and inflamm-ageing. *Ageing Research Reviews*, 73. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101494>
27. Jiménez-Ruiz, C. A., López-Padilla, D., Alonso-Arroyo, A., Aleixandre-Benavent, R., Solano-Reina, S., & de Granda-Orive, J. I. (2021). Covid-19 and Smoking: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Evidence. *Archivos de Bronconeumología*, 57, 21-34. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.024>
28. Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., Fang, C., Huang, D., Huang, L. Q., Huang, Q., Han, Y., Hu, B., Hu, F., Li, B. H., Li, Y. R., Liang, K., Lin, L. K., Luo, L. S., Ma, J., ... Wang, X. H. (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard

- version). En *Military Medical Research* (Vol. 7, Número 1). *Mil Med Res*. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
29. Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. En *Viruses* (Vol. 12, Número 4). *Viruses*. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
30. Lazzerini, P. E., Laghi-Pasini, F., Boutjdir, M., & Capecchi, P. L. (2022). Inflammatory cytokines and cardiac arrhythmias: The lesson from COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 22(5), 270-272. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00714-3>
31. Lee, J. Y., Kim, H. A., Huh, K., Hyun, M., Rhee, J.-Y., Jang, S., Kim, J.-Y., Peck, K. R., & Chang, H.-H. (2020). Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 35(23), e223. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e223>
32. Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020a). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on Covid-19 in China. En *Clinical Research in Cardiology* (Vol. 109, Número 5, pp. 531-538). *Clin Res Cardiol*. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
33. Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020b). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on Covid-19 in China. En *Clinical Research in Cardiology* (Vol. 109, Número 5, pp. 531-538). *Clin Res Cardiol*. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
34. Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
35. Lippi, G., Lavie, C. J., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19): Evidence from a meta-analysis. En *Progress in Cardiovascular Diseases* (Vol. 63, Número 3, pp. 390-391). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
36. Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with Covid-2019 infection. En *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (Vol. 58, Número 7, pp. 1131-1134). *Clin Chem Lab Med*. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>

37. Liu, E., Marin, D., Banerjee, P., Macapinlac, H. A., Thompson, P., Basar, R., Nassif Kerbauy, L., Overman, B., Thall, P., Kaplan, M., Nandivada, V., Kaur, I., Nunez Cortes, A., Cao, K., Daher, M., Hosing, C., Cohen, E. N., Kebriaei, P., Mehta, R., ... Rezvani, K. (2020). Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *New England Journal of Medicine*, 382(6), 545-553. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910607>
38. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., Song, R., Song, M., Wang, L., Zhang, W., Han, B., Yang, L., Wang, X., Zhou, G., Zhang, T., Li, B., ... Wang, X. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
39. Liu, X., Xue, S., Xu, J., Ge, H., Mao, Q., Xu, X., & Jiang, H. (2022). Clinical characteristics and related risk factors of disease severity in 101 COVID-19 patients hospitalized in Wuhan, China. *Acta Pharmacologica Sinica*, 43(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00627-2>
40. M, S., A, F., R, J. K., K, K., Bm, H., S, S., M, T., & S, G.-F. (2022). Abnormal Transcript Levels of Cytokines Among Iranian COVID-19 Patients. *Journal of Molecular Neuroscience : MN*, 72(1). <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01941-4>
41. Mardani, R., Namavar, M., Ghorbi, E., Shoja, Z., Zali, F., Kaghazian, H., Aghasadeghi, M. R., Sadeghi, S. A., Sabeti, S., Darazam, I. A., Ahmadi, N., & Mousavi-Nasab, S. D. (2022). Association between serum inflammatory parameters and the disease severity in COVID-19 patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(1), e24162. <https://doi.org/10.1002/jcla.24162>
42. Martos Pérez, F., Luque del Pino, J., Jiménez García, N., Mora Ruiz, E., Asencio Méndez, C., García Jiménez, J. M., Navarro Romero, F., & Núñez Rodríguez, M. V. (2021). Comorbidity and prognostic factors on admission in a Covid-19 cohort of a general hospital. *Revista Clinica Espanola*, 221(9), 529-535. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.017>
43. Moore, J. B., & June, C. H. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6490), 473-474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>

44. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. (s. f.). Recuperado 26 de octubre de 2022, de [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
45. Niquini Pereira, R., LanaMartins, R., Pacheco Guilherme, A., Cruz Gonçalves, O., Coelho Codeço, F., CarvalhoMax, L., VillelaAntunes Maciel, D., Da Costa Gomes, M. F., & Bastos, L. S. (2020). Description and comparison of demographic characteristics and comorbidities in SARI from COVID-19, SARI from influenza, and the Brazilian general population. *Cadernos de Saude Publica*, 36(7). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00149420>
46. Nuevo coronavirus 2019. (s. f.). Recuperado 26 de octubre de 2022, de <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
47. Oguz, S. H., Koca, M., & Yildiz, B. O. (2022). Aging versus youth: Endocrine aspects of vulnerability for COVID-19. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(2), 185-204. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09656-y>
48. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
49. Paz Ibarra, J. (2020). Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de Covid-19. *Acta Medica Peruana*, 37(2), 176-185. <https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.962>
50. Pietrobon, A. J., Teixeira, F. M. E., & Sato, M. N. (2020). Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Frontiers in Immunology*, 11, 579220. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220>
51. Rakotoarivelo, V., Variya, B., Langlois, M. F., & Ramanathan, S. (2020). Chemokines in human obesity. *Cytokine*, 127, 154953. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154953>
52. Rastad, H., Karim, H., Ejtahed, H. S., Tajbakhsh, R., Noorisephr, M., Babaei, M., Azimzadeh, M., Soleimani, A., Inanloo, S. H., Shafiabadi Hassani, N., Rasanezhad, F., Shahrestanaki, E., Khodaparast, Z., Golami, H., & Qorbani, M. (2020). Risk and predictors

- of in-hospital mortality from Covid-19 in patients with diabetes and cardiovascular disease. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00565-9>
53. Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with Covid-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), 2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
54. Sai, F., Liu, X., Li, L., Ye, Y., Zhu, C., Hang, Y., Huang, C., Tian, L., Huang, H., & Xu, X. (2021). Clinical characteristics and risk factors for mortality in patients with coronavirus disease 2019 in intensive care unit: A single-center, retrospective, observational study in China. *Annals of Palliative Medicine*, 10(3), 2859-2868. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1575>
55. Sajuthi, S. P., DeFord, P., Li, Y., Jackson, N. D., Montgomery, M. T., Everman, J. L., Rios, C. L., Pruesse, E., Nolin, J. D., Plender, E. G., Wechsler, M. E., Mak, A. C. Y., Eng, C., Salazar, S., Medina, V., Wohlford, E. M., Huntsman, S., Nickerson, D. A., Germer, S., ... Seibold, M. A. (2020). Type 2 and interferon inflammation regulate SARS-CoV-2 entry factor expression in the airway epithelium. *Nature Communications*, 11(1), 5139. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18781-2>
56. Schultheiß, C., Willscher, E., Paschold, L., Gottschick, C., Klee, B., Henkes, S.-S., Bosurgi, L., Dutzmann, J., Sedding, D., Frese, T., Girndt, M., Höll, J. I., Gekle, M., Mikolajczyk, R., & Binder, M. (2022). The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Reports Medicine*, 3(6), 100663. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100663>
57. Shahid, Z., Kalayanamitra, R., McClafferty, B., Kepko, D., Ramgobin, D., Patel, R., Aggarwal, C. S., Vunnam, R., Sahu, N., Bhatt, D., Jones, K., Golamari, R., & Jain, R. (2020). COVID-19 and Older Adults: What We Know. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(5), 926-929. <https://doi.org/10.1111/jgs.16472>

58. 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>
59. Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H. J., Schlöber, H. A., Schlaak, M., Kochanek, M., Böll, B., & von Bergwelt-Baildon, M. S. (2018). Cytokine release syndrome. En *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (Vol. 6, Número 1). *J Immunother Cancer*. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>
60. Song, J., Hu, W., Yu, Y., Shen, X., Wang, Y., Yan, J., Yang, X., Gong, S., & Wang, M. (2020). A Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes in Elderly and Younger Patients with COVID-19. *Medical Science Monitor*, 26. <https://doi.org/10.12659/MSM.925047>
61. Song, P., Li, W., Xie, J., Hou, Y., & You, C. (2020). Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 509, 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.017>
62. Talwar, D., Kumar, S., Acharya, S., Raisinghani, N., Madaan, S., Hulkoti, V., Akhilesh, A., Khanna, S., Shah, D., & Nimkar, S. (2022). Interleukin 6 and Its Correlation with COVID-19 in Terms of Outcomes in an Intensive Care Unit of a Rural Hospital: A Cross-sectional Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 26(1), 39-42. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24075>
63. Tan, X., Zhang, S., Xu, J., Zhou, M., Huang, Q., Duan, L., Lv, Z., Xia, H., Xiao, W., Yin, Z., & Jin, Y. (2021). Comparison of clinical characteristics among younger and elderly deceased patients with COVID-19: A retrospective study. *Aging*, 13(1), 16-26. <https://doi.org/10.18632/aging.202139>
64. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

65. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziapas, G., & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of Covid-19. En *American Journal of Hematology* (Vol. 95, Número 7, pp. 834-847). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
66. Valero-Cedeño, N. J., Mina-Ortiz, J. B., Veliz-Castro, T. I., Merchán-Villafuerte, K. M., & Perozo-Mena, A. J. (2020). COVID-19: La nueva pandemia con muchas lecciones y nuevos retos. *Revisión Narrativa*. Kasmara, e48102042020-e48102042020.
67. Wan, S., Yi, Q., Fan, S., Lv, J., Zhang, X., Guo, L., Lang, C., Xiao, Q., Xiao, K., Yi, Z., Qiang, M., Xiang, J., Zhang, B., Chen, Y., & Gao, C. (2020). Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *British Journal of Haematology*, 189(3), 428-437. <https://doi.org/10.1111/bjh.16659>
68. Wang, C., Fei, D., Li, X., Zhao, M., & Yu, K. (2020). IL-6 may be a good biomarker for earlier detection of COVID-19 progression. *Intensive Care Medicine*, 46(7), 1475-1476. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06065-8>
69. Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., Song, S., Ma, Z., Mo, P., & Zhang, Y. (2020). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of infectious diseases*, 221(11), 1762-1769. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAA150>
70. Wang, L., Lv, Q., Zhang, X., Jiang, B., Liu, E., Xiao, C., Yu, X., Yang, C., & Chen, L. (2020). The utility of MEWS for predicting the mortality in the elderly adults with COVID-19: A retrospective cohort study with comparison to other predictive clinical scores. *PeerJ*, 8, e10018. <https://doi.org/10.7717/peerj.10018>
71. 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. *Journal of Infectious Diseases*, 222(9), 1444-1451. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa387>
72. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong,

- W., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
73. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
74. Xiong, Y., Liu, Y., Cao, L., Wang, D., Guo, M., Jiang, A., Guo, D., Hu, W., Yang, J., Tang, Z., Wu, H., Lin, Y., Zhang, M., Zhang, Q., Shi, M., Liu, Y., Zhou, Y., Lan, K., & Chen, Y. (2020). Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 761-770. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1747363>
75. Y, H., Y, Z., L, J., Y, L., Mu, G., Ta, C., H, Y., C, E., Aa, P., & F, C. (2022). Aging-related cell type-specific pathophysiologic immune responses that exacerbate disease severity in aged COVID-19 patients. *Aging Cell*, 21(2). <https://doi.org/10.1111/accel.13544>
76. Zhang, G., Zhang, J., Wang, B., Zhu, X., Wang, Q., & Qiu, S. (2020). Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A retrospective analysis. *Respiratory Research*, 21(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01338-8>
77. Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., Wang, J., Qin, Y., Zhang, X., Yan, X., Zeng, X., & Zhang, S. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*, 214, 108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
78. Zhang, Y., Cui, Y., Shen, M., Zhang, J., Liu, B., Dai, M., Chen, L., Han, D., Fan, Y., Zeng, Y., Li, W., Lin, F., Li, S., Chen, X., & Pan, P. (2020). Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in Covid-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 165. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108227>

79. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
80. Zhou, Y., Fu, B., Zheng, X., Wang, D., Zhao, C., Qi, Y., Sun, R., Tian, Z., Xu, X., & Wei, H. (2020). Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*, 7(6), 998-1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).