



DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i6.3681](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.3681)

## Citocinas proinflamatorias en relación con la presentación clínica de COVID-19 por variantes pre Ómicron: Artículo de Revisión

María Fernanda Ayala Guzmán

[ferdyayala.18.8@gmail.com](mailto:ferdyayala.18.8@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-7013-6806>

Servicio de laboratorio, Hospital Obrero N°2, Cochabamba, Bolivia

Miguel Guzman-Rivero

[j.guzman@umss.edu.bo](mailto:j.guzman@umss.edu.bo)

<https://orcid.org/0000-0001-9753-5885>

Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia

Viviana Medrano López

[Vivimedrano74@gmail.com](mailto:Vivimedrano74@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-0892-7567>

Laboratorio clínico Fortezza, Cochabamba, Bolivia

Sociedad Boliviana de Inmunología (SOBOIN), Cochabamba, Bolivia

### RESUMEN

El virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, produce una infección que puede evolucionar a casos severos de COVID-19 como resultado de una inadecuada y descontrolada respuesta inmunológica caracterizada por la liberación masiva de citocinas proinflamatorias, las cuales constituyen parte de la respuesta inmune innata y son importantes para el control de las infecciones. El objetivo de la presente revisión fue evidenciar la importancia de la acción pleiotrópica de las citocinas proinflamatorias que conducen a un estado hiper activado de respuesta inmune con grave afectación tisular orgánico ocasionado alteraciones funcionales severas, por lo que se considera, en base a la revisión de la información disponible, como imperiosa la determinación de la concentración plasmática de estas citocinas como biomarcadores precoces, confiables de la evolución de la COVID-19.

**Palabras clave:** *Citocinas proinflamatorias; COVID-19; Biomarcadores precoces.*

Correspondencia: [Vivimedrano74@gmail.com](mailto:Vivimedrano74@gmail.com)

Artículo recibido: 15 octubre 2022. Aceptado para publicación: 16 noviembre 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Como citar: Ayala Guzmán, M. F., Guzman-Rivero, M., & Medrano López, V. (2022). Citocinas proinflamatorias en relación con la presentación clínica de COVID-19 por variantes pre Ómicron: Artículo de Revisión. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(6), 2302-2315. [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i6.3681](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.3681)

## Proinflammatory cytokines in relationship with the clinical presentation of covid-19 by pre-omicron variants: Review Article

### ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus, which causes the COVID-19 disease, produces an infection that can progress to severe cases of COVID-19 as a result of an inadequate and uncontrolled immune response characterized by the massive release of pro-inflammatory cytokines, which are part of the innate immune response and are important for infection control. The objective of this review was to demonstrate the importance of the pleiotropic action of pro-inflammatory cytokines that lead to a hyper activated state of immune response with serious organic tissue involvement causing severe functional alterations, for which it is considered, based on the review of the available information, as imperative to determine the plasma concentration of these cytokines as early, reliable biomarkers of the evolution of COVID-19.

**Keywords:** *Pro-inflammatory cytokines; COVID-19; Early biomarkers*

## INTRODUCCIÓN

Ha quedado previamente establecido que el cuadro clínico de la COVID-19 originado por las variantes de SARS-CoV-2 anteriores a ómicron, se desarrolla en tres fases (Calabrese, 2020; Siddiqi et al., 2020), cuya magnitud y duración es variable en el tiempo, en un rango entre dos y catorce días posterior a la infección (Nasserie et al., 2021; Xia et al., 2020; Linton et al., 2020). Las tres fases de la COVID-19, habitualmente, no son diferenciables entre sí y más bien se presentan superpuestas (Calabrese, 2020; Siddiqi et al., 2020), por lo que, su identificación individual no siempre es posible.

La severidad de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas, desde el punto de vista inmunológico, responde a la supresión de la respuesta inmune innata con la consiguiente repercusión negativa sobre la función de la respuesta inmune adaptativa favoreciendo, de esta manera, una mayor replicación viral y un agravamiento del cuadro clínico de la enfermedad (Medrano et al., 2021); esta severidad, por tanto, se caracteriza por la presencia de la denominada tormenta de citocinas con un marcado aumento de citocinas inflamatorias (Medrano et al., 2021; Channappanavar et al., 2017; Hu et al., 2021). En este sentido, el objetivo de la presente revisión es profundizar en la comprensión de la participación de las citocinas proinflamatorias en el desarrollo del cuadro clínico de la COVID-19 ocasionado por las variantes de SARS-CoV-2 anteriores a la variante ómicron y si, la determinación de las concentraciones plasmáticas de estas citocinas podría constituirse en Biomarcadores predictores de la evolución de la enfermedad.

### **Inmunopatogenia de la covid-19**

Posterior al ingreso de SARS-CoV-2 al tracto respiratorio del huésped, la interacción con el sistema inmunológico produce una respuesta inmune de intensidad y magnitud variables de persona a persona condicionada por la interacción de factores, tales como, la carga viral, la velocidad de replicación, los mecanismos de evasión del virus y las comorbilidades que pudieran presentar las personas; la interacción sinérgica de estos factores inciden en el desarrollo y evolución de la enfermedad (Copaescu et al., 2020). En este contexto, de interacción múltiple y sinérgica, la inmunidad innata actúa como primera línea de defensa, generalmente in situ, a nivel del epitelio respiratorio, esto lo consigue a través de los complejos mecanismos moleculares que desencadenan la inflamación durante los primeros días de la infección con la intención de controlar y

eliminar el virus Sars-CoV-2, así como, limitar la respuesta a una acción local, reparar la lesión y retornar a la homeostasis, además de la liberación de señales de alarma, que permite a través de las moléculas co-estimuladoras y citocinas, activar a la inmunidad adaptativa especializada para el control definitivo de la infección dejando una memoria inmunológica frente a ésta exposición, situación que sucede en la mayoría de los pacientes que cursan con una enfermedad de severidad leve o asintomática. El sistema inmunitario se autorregula e inhibe su actividad, una vez que la infección ha sido resuelta. No obstante, bajo determinadas circunstancias la respuesta inmunitaria activada, inicialmente contra SARS-CoV-2, no se detiene, sino que se pierde el control y se perpetúa el estado proinflamatorio desencadenándose una respuesta inflamatoria sistémica que progresa en intensidad con elevación en los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias que pueden conducir a una hiperinflamación, esto perturba la respuesta inmune adaptativa que se activa de manera tardía, resultando deficiente en su función de la neutralización viral, posibilitando, así, la persistencia de la viremia. Este ciclo se va retroalimentado con liberación de mediadores inflamatorios, citocinas y conduce al desarrollo de una tormenta de citocinas que compromete el intercambio gaseoso a nivel pulmonar y está relacionada con la mayor frecuencia de casos graves de COVID-19 (Costela-Ruiz et al., 2020) (Figura 1).

Dentro de los hallazgos que se pueden encontrar en estos casos graves, se observa leucocitosis y linfocitopenia, siendo características clínicas propias de los pacientes que desarrollan una respuesta inmunológica desequilibrada frente al virus SARS-CoV-2. Estas observaciones, y la determinación de biomarcadores específicos, hacen referencia a una hiperinflamación como una respuesta antiviral extrema y mal gestionada contra el SARS-CoV-2 que conduce a resultados clínicos deficientes con una disfunción multiorgánica y finalmente la muerte (Xue et al., 2007).

### **Participación de las citocinas proinflamatorias en el desarrollo de la covid-19**

Las citocinas tienen una participación importante tanto en el control inmunológico como en la inmunopatología de la covid-19. Se ha demostrado, previamente, que las respuestas inmunitarias no controladas y exacerbadas causan, potencialmente, daño pulmonar y disminución de la supervivencia de los enfermos con COVID-19; (Qin et al., 2020) en estas personas, las concentraciones plasmáticas de las interleucinas proinflamatorias IL-6, IL-1 $\beta$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interferón gamma (INF- $\gamma$ ) se incrementan en

el curso de la enfermedad y disminuyen durante la etapa de recuperación (Merard, 2020); en contraposición, el número de linfocitos T CD4 + y TCD8 + disminuye durante la enfermedad, por lo que, los niveles plasmáticos aumentados de estas citocinas se correlacionan inversamente con el recuento de linfocitos T CD4 + y TCD8 + y aunque exista un incremento en el recuento total de leucocitos, los recuentos de células TCD4 + y TCD8 + estarán significativamente disminuidos en los pacientes con COVID-19 grave (Parra-Izquierdo et al., 2020).

Las citocinas TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , liberadas por las células inmunitarias innatas (principalmente macrófagos activados), actúan como una de las principales impulsoras del síndrome de liberación de citocinas, hiperinflamación y desarrollo de la tormenta de citocinas y son, también, responsables de la linfopenia, respuestas tipo Th1 inadecuadas y las respuestas inflamatorias sistémicas graves en pacientes con estadios avanzados de covid-19 (Tahaghghi et al., 2020).

La secreción de la IL-8, quimiocina que es estimulada por la liberación de las citocinas proinflamatorias, promueve la quimiotaxis de células que acuden al foco inflamatorio, en especial de neutrófilos, que inician respuestas muy rápidas y agresivas ante la presencia del virus SARS-CoV-2 que se extravasan a través de endotelios inflamados e inician la liberación de grandes cantidades de especies reactivas del oxígeno (ROS) y de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). En los pacientes que cursan con infección grave por COVID-19, los niveles de IL-8 se correlacionan con los de la IL-6, lactato, IL-1 $\beta$  y con los receptores de TNF (Sanz et al., 2021). Esta elevación se la ha relacionado con el daño endotelial y de los tejidos por infiltración de neutrófilos provocando trombosis, que puede llegar a derivar en un shock y llevar a un fracaso multiorgánico.

El TNF- $\alpha$ , producido durante la COVID-19, por diferentes tipos de células [neutrófilos, linfocitos activados, células asesinas naturales (NK), células endoteliales, mastocitos, actúa simultáneamente induciendo la expresión de genes de IL-6, IL-1 $\beta$  y otras citocinas inflamatorias<sup>16</sup>, las cuales, a su vez, posibilitan un mayor reclutamiento de neutrófilos, células NK, macrófagos y otras células generando un círculo vicioso de inflamación permanente, así como también, iniciando y acentuando el daño directo del parénquima pulmonar mediante el mecanismo de apoptosis celular por medio de sus ligandos TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) (Parra-Izquierdo et al., 2020). Durante los procesos inflamatorios, cada receptor de TNF- $\alpha$  actúa de diferente manera de acuerdo a

las circunstancias, el órgano diana del proceso inflamatorio y el tipo celular afectados. Los valores plasmáticos elevados de esta citocina se relacionan con el pronóstico y predicen el desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) aunque están muy elevados sea cual sea el fallo orgánico: hemodinámico, respiratorio, renal o hematológico (Pedersen et al., 2020).

La interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), producida durante la COVID-19 por monocitos/macrófagos, células B, fibroblastos, neutrófilos y células epiteliales, por su parte, contribuye al agravamiento de la presentación clínica de esta puesto que promueve el desarrollo de la fiebre, así como, también la inflamación de tejidos y fibrosis; a nivel pulmonar promueve la pérdida de la integridad de la barrera alveolo-capilar por cambios en la superficie del epitelio alveolar posibilitando la extravasación de neutrófilos y el desarrollo del edema pulmonar, así como, la hipercoagulación (Tay et al., 2020), en tal sentido, ha sido reportado la presencia de altos niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$  en pacientes con mal pronóstico de COVID-19 aunque, los mismos, van descendiendo conforme se produce la remisión del cuadro clínico; no obstante, en algunos casos se ha visto que estas concentraciones plasmáticas se mantienen altas, incluso cuando el paciente ingreso a la fase de recuperación y la clínica del Síndrome de respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) ha desaparecido.<sup>19</sup> Por este motivo, algunas estrategias terapéuticas han utilizado la inhibición de IL-1 $\beta$  en un intento por evitar la tormenta de citocinas (Heuberger et al., 2021).

La interleucina 6 (IL-6), producida durante la presentación clínica de COVID-19 por monocitos/macrófagos, Linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, adipocitos y neutrófilos, células dendríticas y otras, contribuye a la disfunción del epitelio alveolar como consecuencia de su alta concentración a este nivel, resultado de su liberación por las células inmunes señaladas. Así mismo, activa a los hepatocitos para producir proteínas C reactivas, amiloide A sérico y promueve, también, la liberación de fibrinógeno (Coomes et al., 2020; Miyasawa, 2020). Los hallazgos de una concentración plasmática elevada de esta citocina se han identificado como el predictor más significativo de mortalidad en pacientes con COVID-19 asociado a la tormenta de citocinas (Fara et al., 2020).

El IFN- $\gamma$ , a diferencia de las anteriores, contribuye indirectamente al agravamiento de la covid-19 puesto que, en respuesta a la actividad viral, induce la activación de macrófagos

y modula el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos T (Santa Cruz et al., 2021). Así mismo, se ha encontrado también evidencias de que, además, esta citocina estimula la diferenciación de las células epiteliales hacia aquellas células que expresan mayor número de receptores ACE2 que posibilitan un mayor internamiento de las partículas virales (Englert et al., 2019); en tal sentido, altos niveles plasmáticos de IFN- $\gamma$  constituyen un indicativo de la mayor carga viral presente durante la covid-19, así como, también un indicador fiable del deterioro del paciente con COVID-19 y de la necesidad de su admisión en unidades de cuidados intensivos (UCI) (Santa Cruz et al., 2021).

### **Citocinas proinflamatorias, como Biomarcadores del desarrollo de la covid-19**

La mortalidad por COVID-19, descrita como ocasionada por las variantes de SARS-CoV-2 anteriores a la variante ómicron, estuvo fuertemente asociada con el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria grave, el mismo que requiere ventilación invasiva (Muhammad et al., 2020). En ese contexto, ha sido establecido, también, que las citocinas proinflamatorias actúan como desencadenantes de un proceso inflamatorio local que puede evolucionar a una inflamación sistémica y concluir en una tormenta de citocinas (Merard, 2020; Tahaghoghi et al., 2020; Coomes et al., 2020; Tay et al., 2020; Santa Cruz et al., 2021), que, dependiendo de su magnitud, puede llegar a la falla multiorgánica y la muerte de la persona (Costela-Ruiz et al., 2020; Xue et al., 2007).

La identificación temprana de concentraciones plasmáticas de las diferentes citocinas proinflamatorias inductoras de la tormenta de citocinas permitiría realizar intervenciones oportunas a fin de evitar que los pacientes lleguen a las UCI; en tal sentido, como se señala previamente en este artículo, se ha evidenciado que la concentración plasmática de IL-1 $\beta$  y de su receptor antagonista de IL-1 (IL-1Ra) se encuentran elevados en pacientes con COVID-19 severa (Muhammad et al., 2020), la presencia plasmática incrementada de este marcador se ha asociado con aumento de la carga viral, daño pulmonar y riesgo de mortalidad (Cosela-Ruiz et al., 2020; Arandia-Guzmán et al., 2020); su elevación activa otras citocinas proinflamatorias, como IL-6 y el TNF- $\alpha$ , con lo cual, se promueve un círculo vicioso en el que estas citocinas se retroalimentan y conducen. en última instancia, a una tormenta de citocinas que compromete el intercambio gaseoso a nivel pulmonar y junto con ello el agravamiento de la COVID-19 (Costela-Ruiz et al., 2020). La determinación de IL-6 ha demostrado ser un importante marcador de la evolución de la COVID-19, sus niveles plasmáticos fueron un indicador confiable de la gravedad de la

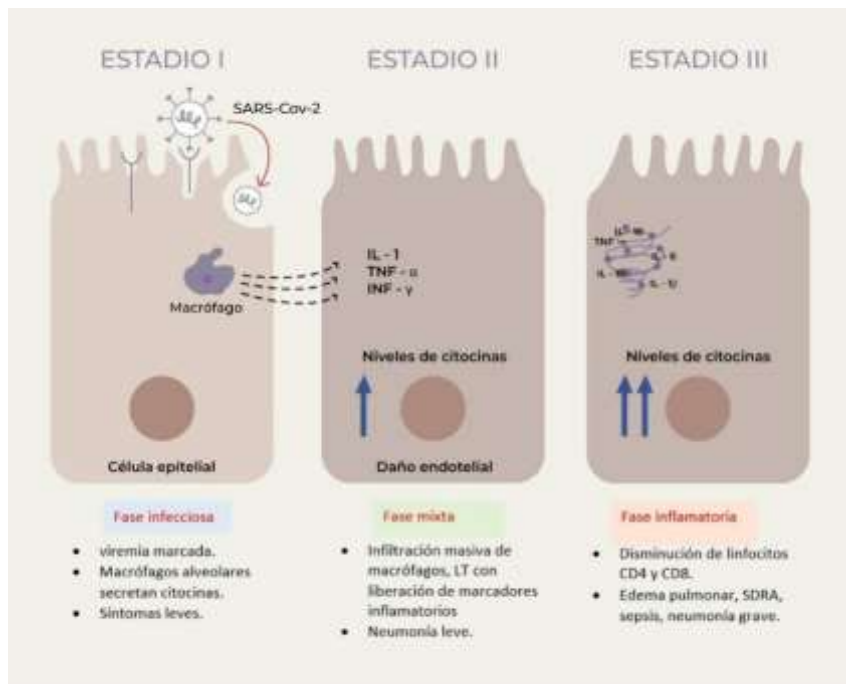
enfermedad y predictivos en términos de soporte de ventilación y de mortalidad (Merard, 2020). Se ha evidenciado que el aumento de los niveles plasmáticos de IL-6, junto con niveles plasmáticos incrementados de TNF- $\alpha$  e IL-10, están asociados, significativamente, con reducidas posibilidades de recuperación y mayor frecuencia de ingresos en la UCI.

El IFN- $\gamma$  se ha asociado con la gravedad de la enfermedad, los niveles plasmáticos incrementados de IFN- $\gamma$  corroboraron el aumento de la carga viral. El pico retardado, paralelo a una caída en el recuento de linfocitos, aumentó la infiltración de neutrófilos de los alvéolos en los pulmones ocasionando una inflamación y daño pulmonar extenso ocasionando el deterioro de la condición del paciente (Fara et al., 2020; Suarez et al., 2020; Lozada-Requena et al., 2020) (Tabla 1).

A la luz de estos hallazgos, la utilidad diagnóstica aportada por la determinación de las citocinas proinflamatorias está siendo estudiada para poder utilizar bloqueadores de IL-6 y el bloqueador del receptor de IL-1 $\beta$  los cuales pueden tener eficacia terapéutica en el tratamiento de casos graves de pacientes con COVID-19 que permitan resolver la hiperinflamación y controlar la propagación. Sin embargo, la eficacia terapéutica y la seguridad de los bloqueadores de IL-6 e IL-1 $\beta$  en pacientes con COVID-19 se encuentran actualmente bajo investigación clínica (Gubernatorova et al., 2020; Salman et al., 2020).



TABLAS, FIGURAS.



**Figura 1.** La infección por SARS-CoV-2 y los diferentes estadios de la COVID-19. En un estadio inicial caracterizado por una viremia marcada y el inicio en la secreción de citocinas proinflamatorias, un estadio II, el daño endotelial caracterizado por un aumento en los niveles de citocinas proinflamatorias. En el estadio III los casos graves de COVID-19 aumentan aún más la producción de IL-6, IL-2R, IL-10 y TNF- $\alpha$ , mientras que los linfocitos T totales, en particular los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y los linfocitos T CD8<sup>+</sup> disminuyen notablemente. El nivel de tormenta de citocinas y linfopenia de células T se asocia con daño pulmonar, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda) y desenlace desfavorable. Figura elaborada por los autores

**TABLA 1.** Concentración plasmática de citocinas proinflamatorias en la covid-19

Citocinas	COVID-19 LEVE	COVID-19 MODERADA	COVID-19 SEVERA	COVID-19 CRÍTICA (UCI)
<i>Concentraciones plasmáticas</i>				
IFN- $\gamma$	Sin cambio	Incrementado	Incrementado	Fuertemente incrementado
TNF- $\alpha$	Incrementado	Incrementado	Incrementado	Fuertemente incrementado
IL-1 $\beta$	Sin cambio	Incrementado	Incrementado	Fuertemente incrementado
IL-8	Sin cambio	Incrementado	Incrementado	Fuertemente incrementado
IL-6	Incrementado	Incrementado	Fuertemente incrementado	Fuertemente incrementado
<i>Sintomatología</i>				
COVID-19	<sup>(a)</sup> Fiebre, tos, malestar general, dolor de: garganta, cabeza y muscular.	Todo lo señalado en (a) además de (SpO <sub>2</sub> ) <sup>(b)</sup> $\geq$ 94%	Todo lo señalado en (a) además, frecuencias respiratorias $\geq$ 30 respiraciones por minuto, SpO <sub>2</sub> <94% una relación entre (PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ) <sup>(c)</sup> inferior a 300 mm Hg, o infiltrados pulmonares superiores al 50%.	Todo lo señalado en (a) además, insuficiencia respiratoria (que requiere ventilación mecánica), shock séptico y / o disfunción multiorgánica

<sup>(b)</sup>SpO =Saturación periférica de oxígeno. <sup>(c)</sup>PaO<sub>2</sub> =Presión parcial de oxígeno; FiO<sub>2</sub> =Fracción de oxígeno inspirado. Tabla elaborada como interpretación de los autores en base a la referencia [Tay (2020)].

## CONCLUSIONES

Las citocinas proinflamatorias, como parte constitutiva del sistema inmunológico, cumplen un papel muy importante en el control de una infección, como es el caso de la producida por el virus SARS-CoV-2; sin embargo, dadas ciertas circunstancias relacionadas con la interacción del virus y el sistema inmune condicionan, desafortunadamente, una exacerbada y aberrante respuesta inmune que promueve una activación descontrolada de las citocinas proinflamatorias IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ , principalmente, las cuales, al tener acción pleiotrópica están directamente involucradas

con las complicaciones de la COVID-19; en este contexto, la concentración plasmática de estas citocinas se incrementa progresiva y significativamente en relación directa con la severidad de la enfermedad. La revisión de la información disponible sobre el particular permite comprender la importancia de la cuantificación plasmática de las mismas de manera que su detección permita adelantarse al daño sistémico orgánico siendo herramientas útiles para hacer un seguimiento de las fases y de la progresión de la COVID-19.

#### LISTA DE REFERENCIAS

- Arandia-Guzmán, Jaime, & Antezana-Llaveta, Gabriela. (2020). SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gaceta Médica Boliviana*, 43(2), 170-178. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMcp2009249>.
- Calabrese LH. (2020). Cytokine storm and the prospects for immunotherapy with COVID-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* July, 87 (7) 389-393. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc008>.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. (2017) *Semin Immunopathol*,39(5):529-539. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.
- Coomes, E. A., & Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*, 30(6), 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>.
- 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 146(3), 518–534.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.001>.
- 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. *Cytokine & growth factor reviews*, 54, 62–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001>.
- Englert JA, Bobba C, Baron RM. (2019) Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *JCI Insight*,4(2): e124061. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124061>.
- Fara, A., Mitrev, Z., Rosalia, R. A., & Assas, B. M. (2020). Cytokine storm and COVID-19: a

- chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open biology*, 10(9), 200160. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsob.200160>.
- Gubernatorova, E.O, Gorshkova, E.A, Polinova, A.I. 2020. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>.
- Heuberger J, Trimpert J, Vladimirova D, Goosmann C, Lin M, Schmuck R, Mollenkopf HJ, Brinkmann V, Tacke F, Osterrieder N, Sigal M. (2021) Epithelial response to IFN- $\gamma$  promotes SARS-CoV-2 infection. *EMBO Mol Med*,13(4): e13191. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202013191>.
- Hu B, Huang S, Yin L. (2021) The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*,93(1):250-256. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>.
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jun SM, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H. (2020). Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: A Statistical Analysis of public available case data. *J Clin Med*,9(2):538. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>.
- Lozada-Requena, Iván, & Núñez Ponce, César. (2020). COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37(2), 312-319. DOI: <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>.
- Medrano V, Verduguez-Orellana A, Martinez-Oliva B G, Córdova M, Guzman-Rivero M. (2021) Sistema inmune, infección por SARS-CoV-2 y desarrollo de COVID-19. *Ga Med. Bol*. DOI: <https://doi.org/10.47993/gmb.v44i2.296>.
- Merad M, Martin JC. (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*, 20(6):355-362. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>.
- Miyazawa M. (2020) Immunopathogenesis of SARS-CoV-2-induced pneumonia: lessons from influenza virus infection. *Inflamm Regener*, 40:39 DOI: <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00148-1>.
- Muhammad Aziz, Rawish Fatima, Ragheb Assaly. (2020). Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis *JMed Virol*, 92:2283–2285. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>.

- Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. (2021). Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients with COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*, 4(5): e2111417. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11417>.
- Parra-Izquierdo, Viviana, Flórez-Sarmiento, Cristian, & Romero-Sánchez, Consuelo. (2020). Inducción de “tormenta de citocinas” en pacientes con SARS-CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad? *Revista colombiana de Gastroenterología*, 35 (Supl. 1), 21-29. DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.539>.
- Pedersen, S. F., & Ho, Y. C. (2020). SARS-CoV-2: a storm is raging. *The Journal of clinical investigation*, 130(5), 2202–2205. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI137647>.
- 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 COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 71(15):762-768. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
- Salman Patricio, Gómez Patricia C., Soto Néstor. (2020). Diabetes mellitus y Covid-19. *Rev. chil. Endo. Diab.* 2020; 13 (4), 170-176. [http://revistasoched.cl/4\\_2020/index-4-2020.html](http://revistasoched.cl/4_2020/index-4-2020.html).
- Santa Cruz, A., Mendes-Frias, A., Oliveira, A. I., Dias, L., Matos, A. R., Carvalho, A., Capela, C., Pedrosa, J., Castro, A. G., & Silvestre, R. (2021). Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome due to coronavirus 2 pneumonia. *Frontiers in immunology*, 12, 613422. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.613422>.
- Sanz, J. M., Gómez Lahoz, A. M., & Martín, R. O. (2021). Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19 [Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19]. *Medicine*, 13(33), 1917–1931. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.005>.
- Siddiqi HK, Mehra MR. (2020) COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*, 39(5):405-407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
- Suárez Reyes Anamary, Villegas Valverde Carlos Agustín (2020). Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19 Vol. 63, N°4, DOI: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02>.

- Tahaghoghi, Hajghorbani, S. Zafari, P. Masoumi, E. Rajabinejad, M. Jafari, Shakib, R. Hasani, B. Rafiei, A. (2020) El papel de las respuestas inmunitarias desreguladas en la patogénesis de COVID-19. ELSEVIER. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198197>.
- Tay, MZ, Poh, CM, Rénia, L. et al. (2020) The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation, and Intervention. Nature Reviews Immunology 20, 363–374. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577020-0311-8>.
- Xia L, Chen J, Friedemann T, Yang Z, Ling Y, Liu X, Lu S, Li T, Song Z, Huang W, Lu Y, Schröder S, Lu H. (2020). The Course of Mild and Moderate COVID-19 Infections—The Unexpected Long-Lasting Challenge, Open Forum Infect Diseases, 7(9): ofaa286. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa286>
- Xue Zhang, Kailang Wu, Di Wang, Xin Yue, Degui Song, Ying Zhu, Jianguo Wu (2007). Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates interleukin-6 expression through cellular transcription factor NF-κB, Virology. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.04.009>