



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: TORMENTA DE CITOQUINAS PRODUCIDA POR COVID-19 LITERATURE REVIEW: CYTOKINE STORM PRODUCED BY COVID-19

Erick Fernández Jiménez<sup>1</sup>; Cristian Silva Espinoza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de la Universidad Técnica de Ambato, carrera de Medicina-Interno Rotativo del Hospital General de Latacunga; integrante del grupo de investigación Mashkanapi Alli Kawsai. Universidad Técnica de Ambato. Email: efernandez4517@uta.edu.ec

<sup>2</sup>Estudiante de la Universidad Técnica de Ambato, carrera de Medicina-Interno Rotativo del Hospital General de Latacunga; integrante del grupo de investigación Mashkanapi Alli Kawsai. Universidad Técnica de Ambato. Email: csilva7574@uta.edu.ec

### RESUMEN

La infección por COVID-19 se ha convertido en un problema mundial de salud pública. La mortalidad potencial que representa, ha llevado a la investigación de su fisiopatología y la afectación a nivel celular, además la infección se puede complicar con el desarrollo de insuficiencia respiratoria, shock séptico, tromboembolismo, insuficiencia renal aguda, falla multiorgánica, entre otros. Nuevas investigaciones concluyen que la mortalidad por COVID-19 está asociada a niveles elevados de citocinas proinflamatorias que se producen a nivel pulmonar. El objetivo de la presente revisión es proporcionar una visión narrativa sobre la literatura basada en la tormenta de citoquinas por COVID-19 en la población general. Se realizó una búsqueda crítica y sistemática en revistas científicas, analizando las publicaciones referentes a la tormenta de citoquinas causada por COVID-19. Para la revisión bibliográfica se analizaron 197 citas, las mismas que fueron sometidas a criterios de inclusión y exclusión, dando como resultado final 49 artículos seleccionados para la presente revisión.

Los resultados mostraron que las citocinas actúan en la comunicación y señalización intercelular, con una acción directa sobre la activación de las funciones antimicrobianas. En un proceso viral, la respuesta inmune natural interviene en la defensa, principalmente con la liberación de IFN- $\alpha/\beta$  e IFN-I, en especial esta última, considerada como una molécula antiviral importante durante las primeras etapas. El COVID-19 estimula respuestas inmunitarias descontroladas y excesivas, con una hipersecreción de citocinas, implicadas en la apoptosis de las células endoteliales, daño en la barrera vascular pulmonar, y daño alveolar difuso, que eventualmente conducen a hipoxia, falla multiorgánica y muerte.

**Palabras clave:** Citoquinas, Infecciones por Coronavirus, Síndrome Respiratorio Agudo Grave

### ABSTRACT

COVID-19 infection has become a global public health problem. The potential mortality it represents has led to the investigation of its pathophysiology and involvement at the cellular level, in addition, the infection can be complicated by the development of respiratory failure, septic shock, thromboembolism, acute renal failure, multi-organ failure, among others. New research concludes that mortality from COVID-19 is associated with elevated levels of pro-inflammatory cytokines that are produced in the lungs. The aim of this review is to provide a narrative view of the literature based on the COVID-19 cytokine storm in the general population. A critical and systematic search was carried out in scientific journals, analyzing the publications referring to the cytokine storm caused by COVID-19. For the bibliographic review, 197 citations were analyzed, which were submitted to inclusion and exclusion criteria, resulting in 49 articles selected for the present review. The results showed that cytokines act in intercellular communication and signaling, with a direct action on the activation of antimicrobial functions. In a viral process, the natural immune response intervenes in defense, mainly with the release of IFN- $\alpha/\beta$  and IFN-I, especially the latter, which is considered an important antiviral molecule during the early stages. COVID-19 stimulates uncontrolled and excessive immune responses, with hypersecretion of cytokines, implicated in endothelial cell apoptosis, damage to the pulmonary vascular barrier, and diffuse alveolar damage, which eventually lead to hypoxia, multi-organ failure and death.

**Keywords:** Cytokines, Coronavirus Infections, Severe Acute Respiratory Syndrome-

## INTRODUCCIÓN

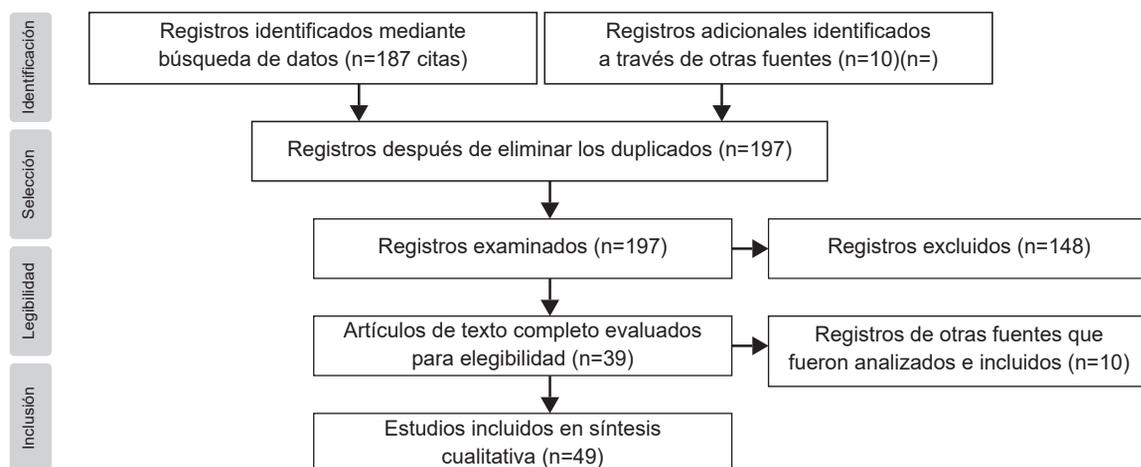
El COVID-19 es una enfermedad potencialmente mortal causada por el virus SARS-CoV2, esto ha originado un problema económico y social a nivel mundial. Este virus causa una infección en el tracto respiratorio inferior, que cursa con un estado hiperinflamatorio y lesión pulmonar aguda. Conlleva un potencial mortal, principalmente en personas con patologías de mal pronóstico al ingreso hospitalario (Chen et al., 2020; Jose y Manuel, 2020).

El COVID-19 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud [OMS] el 11 de marzo de 2020 [World Health Organization, 2020]. Según datos publicados por el diario The New York Times, se estima que alrededor del mundo existen más de 23.700.000 personas infectadas y alrededor de 800.000 personas fallecidas a causa del COVID-19. El promedio diario de casos nuevos, ha sido de 200.000 en las últimas semanas (The New York Times, 2020). En Sudamérica, los datos reportados por páginas oficiales a finales del mes de agosto de cada país son: Brasil con 3.669.995 casos confirmados (Secretarías Estaduais de Saúde, 2020), Perú con 600.438 casos confirmados (Instituto Nacional de Salud y Centro de Epidemiología, 2020), Argentina con 359.638 casos confirmados (Ministerio de Salud de Argentina, 2020), y Colombia con 551.696 casos confirmados (Gobierno de Colombia, 2020; Sánchez-Duque et al., 2020).

En Ecuador se registran 109.030 casos confirmados, siendo las provincias de Pichincha y Guayas las más afectadas, con un 22,7% y 18,5% del total de casos respectivamente. El país presenta una extensión territorial inferior a sus países vecinos, a pesar de tener un menor número de casos positivos en relación con los mismos, no deja de convertirse en un verdadero problema de salud pública. Según la OMS la tasa de letalidad del COVID-19 se encuentra entre el 3 y 4%; sin embargo, Ecuador presenta una tasa de letalidad del 5,6%, siendo una de las más altas de la región, ubicándose detrás de Brasil y Bolivia (Ministerio de Salud Pública, 2020).

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en revistas científicas, con el propósito de identificar y evaluar artículos académicos con el tema: “tormenta de citoquinas en el COVID-19” publicados en el año 2020. Esta búsqueda se realizó con el uso de plataforma Google Scholar, donde destaca la inclusión de otras bases de datos científicas como: PubMed, Science Direct, Medline, Lancet y NEJM. Se empleó la búsqueda avanzada con el siguiente comando “allintitle: COVID-19 cytokine storm”. Los resultados se limitaron a artículos académicos publicados en el año 2020 escritos en inglés y español, la inclusión se basó en artículos de libre acceso, y se excluyó las cartas a autores, los títulos que contenían alguna forma de tratamiento, infección en niños y la asociación a otras patologías crónicas. Una vez que se eliminaron los duplicados, la búsqueda identificó 197 citas, después de analizar el contenido y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se presentó 49 artículos relevantes para la presente revisión.



**Gráfico 1.** Resultados de la búsqueda y procedimiento de selección de referencias

**Fuente:** Elaborado por los autores, adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009).

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097



## RESULTADOS

Los coronavirus (CoV) se pueden clasificar como: leve y altamente patógenos. Los primeros (CoV-229E, CoV-NL63, CoV-HKU y CoV-OC43) infectan el tracto respiratorio superior, causando patologías leves y moderadas de carácter estacional (Huang et al., 2020). Los CoV altamente patógenos, como el causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), CoV del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV) y el causante de la actual pandemia SARS-CoV-2 o COVID-19 (Chen et al, 2020). El cuadro clínico suele iniciar con fiebre, signo más característico del COVID-19, en ocasiones los pacientes pueden presentar astenia con escalofríos o bien síntomas propios de una afectación respiratoria como tos seca de intensidad leve y una disnea gradual. La OMS establece además que existen otros síntomas frecuentes, entre ellos destacan la odinofagia, expectoración, cefalea, vómitos, hiposmia y/o anosmia, mialgias, fatiga, diarrea, entre otros (Palacios et al., 2020; Pérez et al., 2020; Tian et al., 2020).

La infección por COVID-19 conduce al desarrollo de una falla multisistémica, que puede manifestarse en forma de lesión cerebral hipoxémica, miocarditis, arritmias, paro cardíaco, insuficiencia hepática aguda, alteraciones gastrointestinales y disfunción renal (Chen et al., 2020). Además, se han presentados casos con lesiones cutáneas en forma de erupciones maculopapulares y urticariales en las extremidades (Garg et al., 2020). Una característica destacada de las infecciones de COVID-19, es la presencia de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Este síndrome se asocia a la liberación y producción exagerada de citocinas (tormenta de citocinas), que se considera como un factor importante en el desarrollo de lesión pulmonar (Huang et al., 2020; Liu et al., 2020).

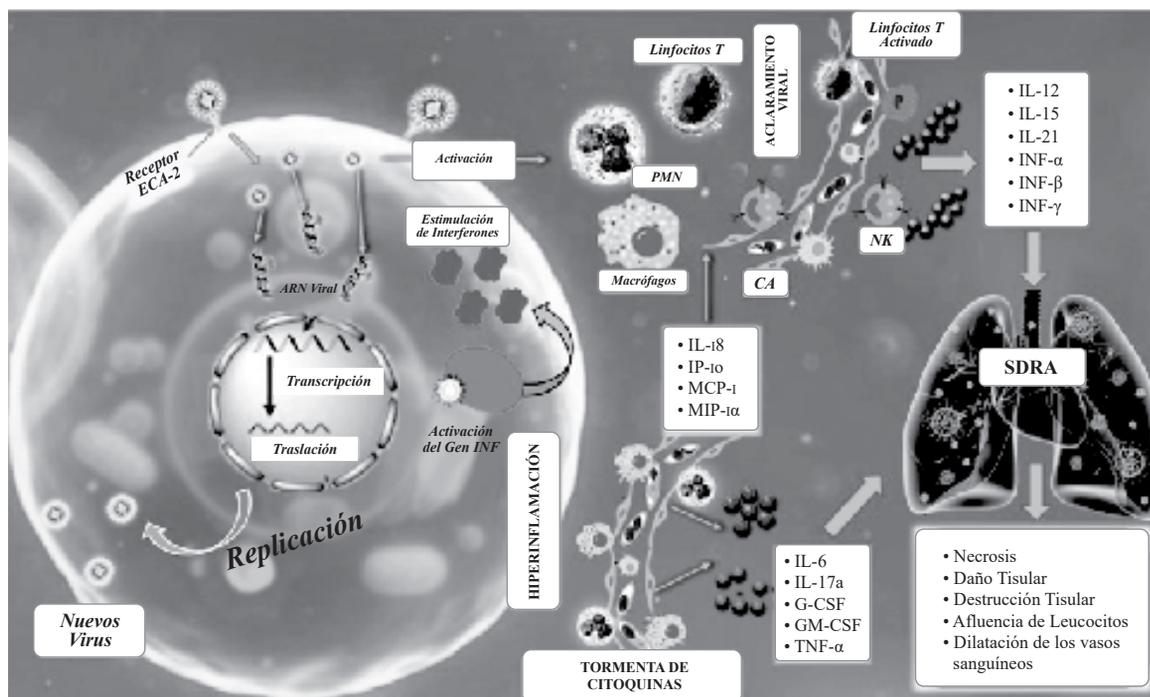
Las citocinas representan una parte esencial dentro del proceso inflamatorio (tabla 1). Representan un grupo diverso de pequeñas proteínas, secretadas por las células inmunitarias como: macrófagos, células natural killer (NK por las siglas en inglés de células asesinas naturales), células dendríticas y los linfocitos T/B (Ragab et al., 2020). Las citocinas, actúan en la comunicación y señalización intercelular, con una acción directa sobre la activación de las funciones antimicrobianas. Además, proporcionan señales reguladoras que amplifican y resuelven la respuesta inmunitaria del huésped (Mangalmurti y Hunter, 2020).

El sistema inmune innato, durante un proceso infeccioso, actúa como primera línea de defensa, donde los llamados receptores de reconocimiento de patrones (RRP), son capaces de identificar patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) (Accinelli y Mingxiong, 2020; Lozada y Nuñez, 2020; Ragab et al., 2020). La unión entre los RRP y PMAP, inician la respuesta inflamatoria, dando como resultado la activación de factores de transcripción; estos están implicados en la expresión de genes para la síntesis de IFN-3, IFN-7 y el factor nuclear kB, responsables de las reacciones inflamatorias (Ragab et al., 2020). La respuesta inmune natural frente a infecciones virales se da principalmente por el IFN- $\alpha/\beta$  e IFN-I, el cual es una molécula antiviral clave, durante las primeras etapas de infección (Huang et al., 2020).

**Tabla 1.** Principales citocinas y sus funciones

<b>Interferones (IFN)</b>	<b>Regulación de la inmunidad innata, activación de propiedades antivirales, efectos antiproliferativos.</b>
<b>Interleucinas (IL)</b>	Crecimiento y diferenciación de leucocitos; sustancias proinflamatorias.
<b>Quimiocinas</b>	Control de quimiotaxis, reclutamiento de leucocitos; muchos son proinflamatorios
<b>Factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)</b>	Estimulación de la proliferación y diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas.
<b>Factor de necrosis tumoral (TNF)</b>	Proinflamatorio, activa los linfocitos T citotóxicos.

*Fuente:* Cytokine Storm in COVID-19 (Bathe et al., 2020; Yang et al., 2020).



ECA 2: enzima convertidora de angiotensina 2; PMN: polimorfonucleares; CA: célula alveolar; NK: asesino natural.

Figura 2. Representación gráfica de la patogénesis del COVID-19, la tormenta de citoquinas, el daño local y sistémico.

Fuente: adaptado por los autores de: "COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons" (Nile et al., 2020).

Varias citocinas proinflamatorias como: IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, especies reactivas de oxígeno y las quimiocinas (CCL2, CCL-5, IFN $\gamma$  y CCL3) contribuyen a la aparición de SDRA. Este síndrome representa la principal causa de muerte por COVID-19 debido al daño pulmonar generado por la tormenta de citoquinas. Otros órganos del cuerpo también afectados son: corazón, riñón e hígado (Huang et al., 2020; Ragab et al., 2020).

### Tormenta de Citoquinas y la relación con la coagulación

La cascada de la coagulación puede activarse como resultado de la hipercitoquinemia desencadenada ante la infección por COVID-19. La trombina, se caracteriza por intervenir en la formación de coágulos, activando las plaquetas y la conversión del fibrinógeno a fibrina, este proceso aumenta la inflamación a través de los receptores activados por proteinasas (PAR)-1 (Jose y Manuel, 2020). La generación de trombina está estrictamente controlada por circuitos de retroalimentación negativa y anticoagulantes fisiológicos, como la antitrombina III, el inhibidor de la vía del factor tisular y el sistema de proteína C. Ante el proceso inflamatorio, estos tres mecanismos de control pueden verse afectados, generando menor concentración de anticoagulante por el aumento de consumo y disminución en la producción. Este equilibrio defectuoso procoagulante-anticoagulante predispone al desarrollo de microtrombos, coagulación intravascular diseminada (CID) y anemia, con la siguiente alteración en la hemostasia vascular e insuficiencia multiorgánica (Jose y Manuel, 2020; Mangalmurti y Hunter, 2020). La infección COVID-19 se puede clasificar en tres fases: 1) fase asintomática con o sin virus detectable; 2) fase sintomática no grave con afectación de la vía aérea superior; y 3) enfermedad grave con hipoxia, y signos radiológicos de neumonía progresiva con infiltrados en 'vidrio esmerilado' en el parénquima pulmonar, progresión a SDRA, leucopenia, concentraciones elevadas de dímero D, carga viral incrementada y coagulación intravascular diseminada (Lovato y Filippis, 2020).

### DISCUSIÓN

Estudios recientes, han demostrado una respuesta inmune exagerada en individuos gravemente enfermos con COVID-19 (Leal et al., 2020). Estos pacientes tienen altos niveles de citocinas inflamatorias como: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, factor de crecimiento de fibroblastos, proteína inflamatoria de macrófagos 1 (Meftahi et al., 2020).



Más de 20 citocinas se encuentran asociadas linealmente con el aumento de carga viral y lesión pulmonar, considerándose como biomarcadores potenciales para la gravedad de la enfermedad. Estas citocinas incluyen: IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL 2, 3, 4, 7, 8, 10, 12, 16, 17, 18 quimiocinas IP-10, así como G-CSF, M-CSF, Th1, Th2 y Th17, TNF-  $\alpha$ , TNF- $\beta$ , quimiocina que atrae células T cutáneas (CTACK), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), entre otros (Huang et al., 2020; Liu et al., 2020; Schett et al., 2020). Los hallazgos histopatológicos realizados en autopsias, mostraron la presencia de macrófagos, monocitos y una cantidad moderada de células gigantes multinucleadas, asociadas a una lesión alveolar difusa (Wang et al., 2020; Wang et al., 2020). En una infección severa, la hiperactivación de células T, como: CCR4+, CCR6+, Th17, CD4+, contribuyen a la lesión inmunitaria grave en estos pacientes (Sun et al., 2020).

El desarrollo de una tormenta de citoquinas en pacientes COVID-19, está respaldada con varios estudios que demuestran su existencia. Así por ejemplo en un estudio realizado en China se analizó los niveles plasmáticos de citoquinas en 41 pacientes, con niveles elevados de: IL-1  $\beta$ , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IFN- $\gamma$ , proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP1A), MIP1-B, proteína 10 inducida por interferón gamma (IP10), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), TNF $\alpha$ , factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), GM-CSF en pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI) como en pacientes no UCI en comparación con adultos sanos (Huang et al., 2020). Las citocinas tienen funciones específicas asociadas a la patogénesis de COVID-19 (Hu et al., 2020). La IL-1 $\beta$  es una de las citocinas con niveles elevados, que se usó como un biomarcador para la clasificación de los pacientes con COVID-19 en casos leves, moderados y graves (Abdin et al., 2020). La IL-6 puede suprimir la activación normal de las células T CD4+ y CD8+ (Leal et al., 2020), y TNF- $\alpha$  con lo que promueve la apoptosis de las células T mediante la interacción con su receptor TNF receptor-1 (Naji, 2020). En el daño pulmonar puede variar desde una lesión pulmonar aguda leve hasta el SDRA, donde las IL-17 y 22 se han visto implicadas en la formación de un edema rico en fibrina y mucinas, dentro del epitelio pulmonar (Lozada y Nuñez, 2020; McGonagle et al., 2020; Opoka et al., 2020; Ragab et al., 2020).

La tormenta de citocinas inducida por virus se asocia con linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH por sus siglas en inglés), conocida también como el síndrome de activación de macrófagos (Pearce et al., 2020). Es una enfermedad que se destaca por la instauración de una hemofagocitosis y un estado hiperinflamatorio poco conocido, causando pirexia persistente, alteraciones hematológicas y SDRA en el 50% de los pacientes que conlleva un potencial mortal (Junta Directiva de la Sociedad Española de Inmunología, 2020; McGonagle et al., 2020). Las características clínicas y de laboratorio de la HLH (pancitopenia, fiebre sostenida, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, coagulopatía de consumo, daño hepático y esplenomegalia) son similares a las observadas en los casos graves de pacientes COVID-19 quienes han desarrollado una respuesta inflamatoria excesiva (Henderson et al., 2020), dando lugar a una asociación directa entre la HLH con la tormenta de citoquinas desencadenada por el COVID-19, cuyo destino final en ambos casos es la instauración de una falla multiorgánica (Opoka et al., 2020).

## CONCLUSIONES

La tormenta de citoquinas se encuentra asociada con la gravedad de la enfermedad del COVID-19. La hiperestimulación del sistema inmunitario produce cantidades excesivas de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF), las cuales mantendrán el estado de hiperinflamación pulmonar, acompañado de una infiltración de neutrófilos y macrófagos hacia este tejido, con la progresión al SDRA, leucopenia y una elevada carga viral. Los efectos destructivos en el organismo por la tormenta de citoquinas incluyen: apoptosis de las células endoteliales, daño en la barrera vascular pulmonar, daño alveolar difuso que eventualmente conduce a hipoxia, falla multiorgánica y la muerte. Por lo tanto, la supresión efectiva de la tormenta de citoquinas podría ser una forma de prevenir el deterioro de los pacientes con infección por COVID-19 y mejorar el pronóstico de vida en los mismos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdin, S., Elgendy, S., Alyammahi, S., Alhamad, D., y Omar, H. (2020). Tackling the cytokine storm in COVID-19, challenges and hopes. In *Life Sciences* (Vol. 257, p. 118054). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118054>
- Accinelli, A., y Mingxiong, Z. (2020). "Covid-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2." *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 31(2), 1–10. <https://rpmpesp.ins.gob.pe/index.php/rpmpesp/article/view/5411/3539>
- Bathe, S., Bathe, S., Mittal, A., Chauhan, S., y Nayak, A. (2020). The Cytokine Storm in COVID-19. *Praxis Undergraduate Medical Research Journal*, 3(SPECIAL). <http://www.praxisug.com/index.php/Praxis/article/view/100>
- Bhaskar, S., Sinha, A., Banach, M., Mittoo, S., Weissert, R., Kass, J., Rajagopal, S., Pai, A., y Kutty, S. (2020). Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology*, 11, 1648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>
- Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias. (2020, January 3). Información básica sobre el SRAS. <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars-sp.html>
- Chen, Y., Liu, Q., y Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 92, Issue 4, pp. 418–423). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Garg, S., Garg, M., Prabhakar, N., Malhotra, P., y Agarwal, R. (2020). Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: From skin to organ systems. *Dermatologic Therapy*. <https://doi.org/10.1111/dth.13859>
- Gobierno de Colombia. (2020, July). El Coronavirus en Colombia. <https://coronaviruscolombia.gov.co/Covid19/index.html>
- Henderson, L., Canna, S., Schulert, G., Volpi, Lee, P., Kernan, K., Caricchio, R., Mahmud, S., Hazen, M., Halyabar, O., Hoyt, K., Han, J., Grom, A., Gattorno, M., Ravelli, A., De Benedetti, F., Behrens, E., Cron, R., y Nigrovic, P. (2020). On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. In *Arthritis and Rheumatology* (Vol. 72, Issue 7, pp. 1059–1063). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/art.41285>
- Hu, B., Huang, S., y Yin, L. (2020). The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology*, jmv.26232. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
- 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. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang, Q., Wu, X., Zheng, X., Luo, S., Xu, S., y Weng, J. (2020). Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. In *Pharmacological Research* (Vol. 159, p. 105051). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105051>
- Instituto Nacional de Salud y Centro de Epidemiología. (2020). Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud. [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)
- Jose, R., y Manuel, A. (2020). COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6), e46–e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
- Junta Directiva de la Sociedad Española de Inmunología. (2020). Información Sobre Covid-19. *Sociedad Española de Inmunología*, 1-8.
- Kempuraj, D., Selvakumar, G., Ahmed, M., Raikwar, S., Thangavel, R., Khan, A., Zaheer, S., Iyer, S., Burton, C., James, D., y Zaheer, A. (2020). COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *The Neuroscientist*, 107385842094147. <https://doi.org/10.1177/1073858420941476>
- Konala, V., Adapa, S., Gayam, V., Naramala, S., Daggubati, S., Kammari, C y Chenna, A. (2020). Rapid Radiological Worsening and Cytokine Storm Syndrome in COVID-19 Pneumonia. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 1–4. <https://doi.org/10.12890/2020>
- Leal, E., Mainardi, M., y Paz, J. (2020). Cytokines Involved in COVID-19 and Chronic Inflammatory Diseases: A Perspective from Fibromyalgia. 2(1), 17–19.



- Liu, Y., Zhang, C., Huang, F., Yang, Y., Wang, F., Yuan, J., Zhang, Z., Qin, Y., Li, X., Zhao, D., Li, S., Tan, S., Wang, Z., Li, J., Shen, C., Li, J., Peng, L., Wu, W., Cao, M., ... Jiang, C. (2020). Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *National Science Review*, 7(6), 1003–1011. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa037>
- Lovato, A., y de Filippis, C. (2020). Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. In *Ear, Nose and Throat Journal* (p. 014556132092076). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/0145561320920762>
- Lozada, I., y Nuñez, C. (2020). Covid-19: Respuesta Inmune y Perspectivas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 19(1), 312–319.
- Mangalmurti, N., y Hunter, C. A. (2020). Cytokine Storms: Understanding COVID-19. In *Immunity* (Vol. 53, Issue 1, pp. 19–25). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>
- McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., y Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*, 19(6), 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
- Meftahi, G., Jangravi, Z., Sahraei, H y Zahra, B. (2020). The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging.” *Inflammation Research*, 69, 825–839. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8>
- Mehta, P., McAuley, D., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R y Manson, J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Ministerio de Salud de Argentina. (2020, July). Información epidemiológica - Argentina. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>
- Ministerio de Salud Pública. (2020, August 25). El MSP informa: Situación coronavirus Covid-19. Ministerio de Salud Pública. <https://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-publica-del-ecuador-msp-informa-situacion-coronavirus/>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
- Naji, H. (2020). Cytokine Storm of SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19. *European Journal of Medical and Health Sciences*, 2(3). <https://doi.org/10.24018/ejmed.2020.2.3.245>
- Nile, S., Nile, A., Qiu, J., Li, L., Jia, X., y Kai, G. (2020). COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. In *Cytokine and Growth Factor Reviews* (Vol. 53, p. 66). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2020.05.002>
- Opoka, V., Grywalska, E., y Roliński, J. (2020). Could hemophagocytic lymphohistiocytosis be the core issue of severe COVID-19 cases? *BMC Medicine*, 18(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01682-y>
- Palacios, M., Santos, E., Velázquez, M., y León, M. (2020). COVID-19, a worldwide public health emergency. *Revista Clínica Española*, xx, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
- Páramo, J. (2020). Inflammatory Response in Relation to COVID-19 and Other Prothrombotic Phenotypes. *Reumatología Clínica*. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.06.004>
- Pearce, L., Davidson, S., y Yellon, D. (2020). The cytokine storm of COVID-19: a spotlight on prevention and protection. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1783243>
- Pelaia, C., Tinello, C., Vatrella, A., y Sarro, G. (2020). Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. 1–9. <https://doi.org/10.1177/1753466620933508>
- Pérez, M., Gómez, J., y Dieguez, R. (2020). Características clínico-epidemiológicas del COVID-19. *Revista Habanera De Ciencias Médicas*, 6(5), 1–14. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000200005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005)
- Ragab, D., Salah, H., Taeimah, M., Khattab, R., y Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*, 11, 1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
- Sánchez-Duque, J., Arce-Villalobos, L., y Rodríguez-Morales, A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Latin America: Role of primary care in preparedness and response. *Atencion Primaria*, 52(6), 369–372. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.04.001>

- Schett, G., Sticherling, M., y Neurath, M. (2020). COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 20, Issue 5, pp. 271–272). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0312-7>
- Schwartz, M., Emerson, S., Punt, J., y Goff, W. (2020). Decreased Naïve T-cell Production Leading to Cytokine Storm as Cause of Increased COVID-19 Severity with Comorbidities. *Aging and Disease*, 11(4), 742. <https://doi.org/10.14336/ad.2020.0619>
- Secretarias Estaduais de Saúde. (2020). Covid-19 Casos e Óbitos. Brasil. [https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html)
- Sun, X., Wang, T., Cai, D., Hu, Z., Chen, J., Liao, H., Zhi, L., Wei, H., Zhang, Z., Qiu, Y., Wang, J., y Wang, A. (2020). Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. In *Cytokine and Growth Factor Reviews* (Vol. 53, pp. 38–42). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2020.04.002>
- The New York Times. (2020, August 25). Coronavirus Map: Tracking the Global Outbreak. The New York Times. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/world/coronavirus-maps.html>
- Tian, S., Hu, N., Lou, J., Chen, K., Kang, X., Xiang, Z., Chen, H., Wang, D., Liu, N., Liu, D., Chen, G., Zhang, Y., Li, D., Li, J., Lian, H., Niu, S., Zhang, L., y Zhang, J. (2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*, 80(4), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>
- Wang, C., Xie, J., Zhao, L., Fei, X., Zhang, H., Tan, Y., Nie, X., Zhou, L., Liu, Z., Ren, Y., Yuan, L., Zhang, Y., Zhang, J., Liang, L., Chen, X., Liu, X., Wang, P., Han, X., Weng, X., ... Bian, X. (2020). Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*, 57, 102833. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102833>
- Wang, J., Jiang, M., Chen, X., y Montaner, L. J. (2020). Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(1), 17–41. <https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R>
- Wang, Y., Wang, Y., Chen, Y., y Qin, Q. (2020). Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 568–576. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>
- World Health Organization. (2020, March 11). Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Yang, Y., Shen, C., Li, J., Yuan, J., Yang, M., Wang, F., Li, G., Li, Y., Xing, L., Peng, L., Wei, J., Cao, M., Zheng, H., Wu, W., Zou, R., Li, D., Xu, Z., Wang, H., Zhang, M., Liu, Y. (2020). Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *MedRxiv*, 2020.03.02.20029975. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975>