



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

INTERLEUCINA 6 (IL-6) Y SU
FENOTIPO CLÍNICO EN SARS-CoV-2

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN INMUNOLOGÍA

ELOY MANERINC PEÑA MONGE

LIMA – PERÚ

2026

ASESOR

Mg. MD. José Luis Aguilar Olano

JURADO DE TESIS

Mg. Leandro Huayanay Falconi

PRESIDENTE

Mg. Julio Alberto Ventocilla Apolaya

VOCAL

Mg. Willy Manuel Ceron Tello

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA

A los pacientes que han enfrentado la enfermedad de la COVID-19, cuya experiencia ha contribuido de manera invaluable al conocimiento sobre esta patología. Que este esfuerzo académico sirva para profundizar en el entendimiento de la enfermedad y como un recordatorio permanente de la importancia de la ciencia en el ejercicio de la medicina.

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi profunda gratitud a mi asesor de tesis por su invaluable orientación, su inquebrantable paciencia y su constante motivación. Sus observaciones y recomendaciones han sido fundamentales para asegurar la calidad y el rigor de este trabajo.

A mi familia, cuyo apoyo incondicional y aliento constante han constituido pilares esenciales que me han permitido culminar este proyecto académico.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación autofinanciado

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	14	JUNIO	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	PEÑA MONGE ELOY MANERINC		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2020		
TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	INTERLEUCINA 6 (IL-6) Y SU FENOTIPO CLÍNICO EN SARS-CoV-2		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Tesis		
Declaración del Autor			
<p>El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.</p>			
TELÉFONO DE CONTACTO (FIJO/MÓVIL)	990183013		
E-MAIL	eloy.pena.m@upch.pe		



Firma del Egresado

DNI 8005678

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	OBJETIVOS.....	6
III.	MARCO TEÓRICO.....	7
IV.	METODOLOGÍA.....	12
V.	RESULTADOS.....	16
VI.	DISCUSIÓN.....	25
VII.	CONCLUSIONES.....	28
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
IX.	ANEXOS.....	

RESUMEN

Introducción: COVID-19, se caracteriza por un espectro clínico heterogéneo. La interleucina-6 (IL-6) es la citocina clave en la fisiopatología, pero no todos los pacientes presentan elevación, lo que sugiere la existencia de otros fenotipos. Estratificar el rol de la IL-6 permitirá definir los fenotipos y orientar terapias personalizadas. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo en 100 pacientes con COVID-19 severo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (mayo - agosto 2020). Se clasificaron tres fenotipos basados en parámetros clínicos, radiológicos e inmunológicos. Se cuantificaron niveles séricos de IL-6 y se analizaron asociaciones con biomarcadores inflamatorios y mortalidad mediante pruebas estadísticas robustas y curva de ROC. **Resultados:** El fenotipo 1 presentó niveles elevados de IL-6 (275 pg/mL) en comparación con fenotipo 2 (13 pg/mL) y fenotipo 3 (39 pg/mL) ($p < 0.001$). IL-6 > 40 pg/mL se asoció a mayores niveles de neutrófilos ($p = 0.019$) y ferritina ($p = 0.040$), sin diferencias significativas para PCR y Dímero D. La mortalidad fue mayor en fenotipo 1 (60.9%), seguida de fenotipo 3 (29.17%) y fenotipo 2 (12.05%) ($p < 0.001$). El análisis ROC mostró AUC: 0.83 (IC 95%: 0.734–0.931) para IL-6 como predictor de mortalidad, con Youden: 22.31 pg/mL (sensibilidad 82.6%, especificidad 77.0%). **Conclusiones:** IL-6 constituye un biomarcador pronóstico y discriminador del fenotipo 1, caracterizado por perfil hiperinflamatorio y mayor mortalidad. Se asocia con elevación de neutrófilos y ferritina, esto respalda la estratificación inmunológica como herramienta en la toma de decisiones y establece una base para investigaciones futuras.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2, COVID-19, IL-6, Insuficiencia respiratoria,
Tormenta de citocinas.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is characterized by a heterogeneous clinical spectrum. Interleukin-6 (IL-6) is a key cytokine in its pathophysiology; however, not all patients exhibit elevated levels, suggesting the existence of distinct phenotypes. Stratifying IL-6 expression may help define clinical phenotypes and optimize personalized therapies. **Methods:** We conducted an observational, analytical, cross-sectional, and retrospective study including 100 adults with severe COVID-19 admitted to the Internal Medicine Service at Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (May–August 2020). Patients were classified into three phenotypes according to clinical, radiological, and immunological parameters. Serum IL-6 concentrations were quantified, and associations with inflammatory biomarkers and mortality were analyzed using robust statistical tests and ROC curve analysis. **Results:** Phenotype 1 exhibited markedly elevated IL-6 levels (mean 275 pg/mL) compared with phenotype 2 (13 pg/mL) and phenotype 3 (39 pg/mL) ($p < 0.001$). IL-6 values > 40 pg/mL were associated with higher neutrophil counts ($p = 0.019$) and ferritin ($p = 0.040$), but not with CRP or D-dimer. Mortality was significantly higher in phenotype 1 (60.9%), followed by phenotype 3 (29.2%) and phenotype 2 (12.1%) ($p < 0.001$). ROC analysis for IL-6 predicting mortality showed an AUC of 0.83 (95% CI: 0.734–0.931), with an optimal Youden cutoff of 22.3 pg/mL (sensitivity 82.6%, specificity 77.0%). **Conclusions:** IL-6 is a robust prognostic biomarker and a discriminator of phenotype 1, characterized by a hyperinflammatory profile and higher mortality. Its association with neutrophils and ferritin supports immunological stratification as a valuable tool for clinical decision-making and provides a rationale for future multicenter validation studies.

KEYWORDS

SARS-CoV-2, COVID-19, IL-6, Respiratory failure, Cytokine storm.

I: INTRODUCCIÓN

Antes del brote del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002 durante el cual los coronavirus (CoV) demostraron su capacidad de propagación epidémica y su patogenicidad en humanos, estos virus eran considerados principalmente como agentes causales de enfermedades respiratorias y gastrointestinales leves¹. En las dos últimas décadas, tres betacoronavirus emergentes - el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), el coronavirus asociado al síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV) y el SARS-CoV-2 - han cruzado la barrera de especies causando brotes de gran magnitud en humanos, caracterizados por elevadas tasas de letalidad²⁻³. La forma más reciente de coronavirus patógeno humano (hCoV) es el SARS-CoV-2, agente etiológico de la enfermedad COVID-19. En el momento de la presentación de este proyecto de tesis (junio 2020), la pandemia por COVID-19 causada por SARS-CoV-2 había infectado a más de 6.26 millones de personas en todo el mundo y ocasionado más de 375 mil defunciones⁴. En el Perú, de acuerdo con los reportes oficiales del ministerio de salud (MINSA) correspondiente a ese mismo periodo se habían confirmado más de 170 mil casos positivos y alrededor de 4 600 fallecidos.

COVID-19 se caracteriza por un curso muy variable. Si bien la mayoría de los pacientes no presentan ninguna sintomatología o experimentan sólo síntomas leves, cerca del 20% desarrolla una progresión grave de la enfermedad llegando hasta la insuficiencia respiratoria severa. Sin embargo, llama la atención que muchos pacientes no muestran signos de dificultad respiratoria, a pesar de la hipoxemia severa en el análisis de gases arteriales⁵. Los análisis retrospectivos recientemente publicados proporcionan una caracterización detallada de COVID-19 e identifican

variables asociadas con la gravedad de la enfermedad y la alta mortalidad^{6,7}. En muchos aspectos, COVID-19 severo puede considerarse como una condición hiperinflamatoria inducida por el virus y la consecuente desregulación del sistema inmune, activando severamente la respuesta inflamatoria produciendo afectación multiorgánica debido a la tormenta de citocinas⁸. De estas diversas citocinas, la presencia de niveles circulantes elevados de IL-6 parece ser clave y está estrechamente relacionada con la gravedad de la enfermedad no solo en COVID-19⁹, sino también en otras infecciones, como influenza H7N9 de origen aviar¹⁰ o la influenza H1N1 estacional común A¹¹.

A pesar de ello, observamos que no todos los pacientes con enfermedad severa cursan con elevación de IL-6, por lo que planteamos la hipótesis de que existen diferentes fenotipos clínicos, uno de ellos determinado por elevación predominante de IL-6, el cual fisiopatológicamente sería responsable del cuadro de inflamación severa. Publicaciones previas han definido fenotipos clínicos en función a la capacidad elástica del pulmón y su acoplamiento al ventilador mecánico, otro en función al grado de hipoxemia caracterizada por la saturación de oxígeno, pero hasta la fecha ningún estudio relaciona el nivel de citoquina inflamatoria ni el tipo de citoquina inflamatoria con el fenotipo clínico.

La evidencia actual, y lo observado en nuestra práctica clínica, sugiere la existencia de tres fenotipos clínicos, cada uno asociado a perfiles inmunológicos y de citocinas específicas, que se asocian a enfermedad severa.

El fenotipo clínico 1 caracterizado por dificultad respiratoria severa con compromiso pulmonar mayor al 50 % acompañado de concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias, ferritina y proteína C reactiva (PCR), junto con un puntaje H-Score aproximado del 80%, sin elevación de Dímero D.

El fenotipo clínico 2 presenta asimismo dificultad respiratoria severa, con compromiso pulmonar menor al 50%. Con Dímero D elevado y puntaje de coagulación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) mayor a 5, elevación de IL-1 β , ferritina y PCR, lo que predispone a coagulopatía predominando un perfil trombótico.

El fenotipo clínico 3 corresponde a pacientes con dificultad respiratoria severa con compromiso pulmonar mayor a 50%, concentraciones bajas de ferritina, PCR y Dímero D. Este grupo podría mostrar elevación de IL-7, sugiriendo una respuesta inmunitaria distinta a otros fenotipos.

Los estudios que relacionan la gravedad de la enfermedad con el valor de IL-6 no distinguen las características específicas de los pacientes graves por esta causa (elevación de IL-6) y lo consideran como factor asociado a la gravedad, pero no como parte de la fisiopatología de la enfermedad. Por lo que caracterizar los niveles de elevación de IL-6 en pacientes con SARS-CoV-2 severo hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y determinar el fenotipo clínico específico en relación a la IL-6 nos permitirá tratar a los pacientes de forma individualizada, disminuyendo el porcentaje de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y disminuyendo también la mortalidad de los mismos.

I.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

COVID-19 se caracteriza por un curso clínico muy variable. El porcentaje de pacientes que desarrolla enfermedad grave o requieren soporte ventilatorio varía según la población de referencia: en series poblacionales iniciales reportaron que un 13.8% evolucionó a enfermedad grave y el 6.1% a enfermedad crítica¹²

Dada la condición inflamatoria de los estadios avanzados de la infección, se han evaluado diversas citocinas. La presencia de niveles circulantes elevados de IL-6 parece ser clave y está estrechamente relacionada con la gravedad de la enfermedad⁹. Sin embargo, el hecho de que haya pacientes que cursan con enfermedad moderada y grave pero cuyos valores de IL-6 en suero no sean elevados, hace suponer que su patrón inflamatorio obedece a una predominancia de otras citocinas, aun cuando hay IL-6, no alcanzan a los valores que se esperaría de acuerdo con la gravedad del cuadro. Estos pacientes muchas veces son tratados con anticuerpos monoclonales para bloquear el receptor de IL-6 suprimiendo innecesariamente la respuesta inmune y exponiendo al paciente a infecciones oportunistas intrahospitalarias que podrían comprometer su vida.

I.2 JUSTIFICACIÓN

La fisiopatología de la alta patogenicidad para SARS-CoV-2 no ha sido completamente entendida. Los primeros estudios demostraron que hay un aumento excesivo de moléculas proinflamatorias en suero (p. ej., IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-12, IFN γ , IP10 y MCP1), y esto se ha asociado con inflamación y compromisos pulmonares graves en pacientes con SARS¹³. La evidencia sugiere que un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave podría presentar un “síndrome de tormenta de

citocinas”¹⁴. En la tormenta de citocinas posterior a una infección, comienza con la incapacidad del huésped para eliminar la carga viral por mecanismos de evasión del virus, lo que activa una respuesta exagerada compensatoria, luego, las células del sistema inmune innato reconocen una estructura del microorganismo (virus en este caso) denominado patrón molecular asociado al patógeno (PAMP), que posee el organismo invasor; sin embargo, hay que aclarar que compuestos propios derivados de nuestro organismo asociados al daño pueden activar igualmente la inmunidad innata (DAMP). Los receptores en las células fagocíticas del huésped que reconocen estos PAMP o DAMP se conocen como receptores de patrones de reconocimiento (PRR), de los cuales hay diferentes categorías; los que más conocemos son los Toll-like receptor (TLR), también están los Nod-like receptors (NLR) entre otros. Estos receptores se encuentran en la superficie de las membranas, en el citosol o de forma soluble¹⁵. Una vez que se une el PAMP al receptor PRR, se activa y se produce una cascada de señalización, que da como resultado la expresión de citocinas proinflamatorias. Esta producción de citocinas es muy importante porque desempeña un papel vital durante la primera fase de la infección. Estas moléculas protéicas actúan como señales para el sistema inmune, regulando la duración y la gravedad de la respuesta inmune frente al daño o a la infección. Dependiendo de la citocina específica que ha sido secretada, su función puede ser activar (proinflamatorio) o regular (antiinflamatorio) la respuesta inmunológica del huésped¹⁶. Se ha descrito que SARS-CoV-2 induce la liberación de una gran cascada de citocinas dentro de las cuales está la IL-1 β , así como la IL-6, IL-7, por esta razón, la supresión de estas citocinas ha sido considerada un opción de tratamiento¹⁷. Un perfil de citocinas asociado con el síndrome respiratorio severo

se asoció con la gravedad de COVID-19, caracterizada por aumento de IL-2, IL-7, CFS-GM, INF γ , IP10 γ , MCP1 α y TNF α ¹⁸.

Durante la pandemia se trató a todos los pacientes de la misma forma, y actualmente se usan anticuerpos monoclonales en los pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica y con mala evolución clínica. En muchos casos se usan anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6 lo que podría poner en riesgo a los pacientes con un perfil de citocinas diferente. Identificar el fenotipo clínico asociado a elevación de IL-6 para poder aplicar una terapia personalizada podría mejorar el pronóstico y disminuir los efectos adversos de la terapia biológica.

II. OBJETIVOS

II.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar la relación de IL-6 con los fenotipos clínicos uno, dos y tres en pacientes con COVID-19 severo hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante mayo – agosto del 2020.

II.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Caracterizar los niveles de elevación de IL-6 en pacientes con COVID-19 severo según fenotipo clínico.
2. Identificar la relación entre los biomarcadores inflamatorios (neutrófilos, PCR, ferritina, DHL, Dímero D) y la IL-6 en los pacientes con COVID-19 severo.
3. Determinar la relación de la IL-6 con la mortalidad y alta hospitalaria en los pacientes con COVID-19 severo.

III. MARCO TEORICO

SARS-CoV-2 es un virus que produce desde cuadros asintomáticos hasta enfermedad severa, la hipoxemia severa refleja el compromiso crítico a nivel gasométrico y clínico del paciente; entre las formas severas tenemos al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica (HLH).

El SDRA se caracteriza por una presentación inflamatoria y difusa del tejido pulmonar que se asocia a tasas elevadas de mortalidad sin tratamiento y reconocimiento oportuno. El CID se caracteriza por la alteración en la cascada de la coagulación produciendo fenómenos trombóticos y/o hemorrágicos; este cuadro puede presentarse de forma aguda constituyéndose una emergencia, o como un proceso crónico subclínico. El HLH es la activación inmunológica excesiva, de origen primario (genético) o secundario a infecciones como el SARS-CoV-2, produce liberación masiva de mediadores inflamatorios que desregulan la homeostasis inmunológica.

Las citocinas son proteínas con capacidad reguladora que realizan la comunicación intercelular para modular la proliferación, diferenciación, quimiotaxis, crecimiento tisular y secreción de moléculas efectoras; la producción se realiza por linfocitos, macrófagos activados, neutrófilos, células endoteliales y epiteliales, adipocitos, miocitos y fibroblastos. En la infección por SARS-CoV-2, la desregulación en la producción de citocinas produce el síndrome de liberación de citocinas, la IL-6 es el principal mediador implicado en la tormenta de citocinas.

Conti P, et al, reportaron que cuando el SARS-CoV-2 infecta el tracto respiratorio superior e inferior puede causar un síndrome respiratorio leve o severo con la consiguiente liberación de citocinas proinflamatorias, incluidas la IL-1 β y la IL-6. SARS-CoV-2 provoca la liberación de pro-IL-1 β que se escinde por caspasa-1, seguido de la activación del inflamasoma y la producción de IL-1 β activo que es un mediador de la inflamación pulmonar, fiebre y fibrosis. La supresión de los miembros proinflamatorios de la familia IL-1 e IL-6 tiene un efecto terapéutico en muchas enfermedades inflamatorias, incluidas las infecciones virales. La citocina IL-37 tiene la capacidad de suprimir la respuesta inmune innata y adquirida y también la de inhibir la inflamación al actuar sobre el receptor de IL-18R α . IL-37 realiza su actividad inmunosupresora actuando sobre mTOR y aumentando la adenosina monofosfato (AMP) quinasa. Esta citocina inhibe las moléculas del complejo de histocompatibilidad de clase II (MHC) y la inflamación en enfermedades inflamatorias al suprimir MyD88 y posteriormente IL-1 β , IL-6, TNF y CCL2. La supresión de IL-1 β por IL-37 en estado inflamatorio inducido por SARS-CoV-2 puede tener un nuevo efecto terapéutico previamente desconocido. Otra citocina inhibitoria es IL-38, la citocina más nueva de los miembros de la familia IL-1, producido por varias células inmunes, incluidas las células B y los macrófagos. IL-38 también es una citocina supresora que inhibe IL-1 β y otros miembros de la familia de IL proinflamatorios¹⁹.

Tobias Herold, MD, et al, han demostrado que el nivel máximo de IL-6, asociado con niveles altos de PCR, fue altamente predictivo de la necesidad de ventilación mecánica. Esto sugiere la posibilidad de utilizar el nivel de IL-6 o PCR para guiar

la intensificación del tratamiento en pacientes con síndrome hiperinflamatorio relacionado con COVID-19²⁰.

Gattinoni et al. proponen que las distintas manifestaciones clínicas de la neumonía por SARS-CoV-2 observadas al ingreso hospitalario dependen de la interacción de tres elementos clave: (1) la intensidad del proceso infeccioso, la respuesta inmunológica del huésped y sus comorbilidades; (2) la magnitud de la respuesta ventilatoria frente a la hipoxemia; y (3) el intervalo entre el inicio de síntomas y la evaluación clínica. Esta interacción genera un espectro temporal de enfermedad representado por dos fenotipos principales: tipo L, con baja elastancia, baja relación ventilación-perfusión y baja reclutabilidad; y tipo H, con alta elastancia pulmonar, alta reclutabilidad, alta permeabilidad vascular pulmonar y elevada respuesta inflamatoria²¹.

Fang Liu, et al, evaluaron a 140 pacientes con COVID-19 y reportaron elevaciones en los niveles de biomarcadores inflamatorios al ingreso hospitalario: IL-6 en 95 pacientes (67,9%), proteína C reactiva en 91 (65,0%) y procalcitonina (PCT) en 8 pacientes (5,7%). Estos hallazgos sugieren que IL-6 y PCR se elevan con mayor frecuencia en fases tempranas de la enfermedad, mientras que la PCT permanece normal en la mayoría, lo que puede indicar una infección predominantemente viral sin coinfección bacteriana evidente al momento del ingreso. La proporción de pacientes con niveles elevados de IL-6, PCR y PCT fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad severa que en el grupo de enfermedad moderada. El modelo de riesgo proporcional de Cox mostró que IL-6 y PCR podrían usarse como factores independientes para predecir la gravedad de COVID-19. Además, los

pacientes con IL-6 > 32.1 pg / mL o PCR > 41.8 mg/L tenían más probabilidades de tener complicaciones graves. Por lo que concluyeron que los niveles séricos de IL-6 y PCR pueden evaluar de manera efectiva la gravedad de la enfermedad y predecir el resultado en pacientes con COVID-19²².

Cassandra Calabrese, et al. Refieren que los casos graves de COVID-19 a menudo son atendidos por un síndrome que se ha descrito como "tormenta de citoquinas", con algunas características compartidas con el síndrome de activación de macrófagos. Una variedad de terapias experimentales dirigidas a este estado hiperinflamatorio se están aplicando en hospitales de todo el mundo. Entre los tratamientos más utilizados se encuentran los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la IL-6 o el receptor de IL-6. Los medicamentos anti-IL-6 se utilizaron ampliamente de manera experimental y como terapia no autorizada para pacientes con COVID-19 severo, Sin embargo, actualmente estos fármacos como tocilizumab y sarilumab, han demostrado eficacia en ensayos clínicos y han sido aprobados por agencias regulatorias internacionales para su uso en pacientes con COVID-19 severo²³.

Xia C., et al. Describieron que la IL-6 está involucrada en el proceso de infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Refieren que siendo una citocina típica compuesta por 184 aminoácidos, codificado en el cromosoma 7p21. Para las personas sanas, los niveles séricos de IL-6 suelen ser demasiado bajos para ser detectados. Sin embargo, la síntesis desregulada de IL-6 se ha descubierto en enfermedades inflamatorias crónicas como la hepatitis B, la enfermedad de Crohn

y la artritis reumatoide. IL-6 también juega un papel importante en la replicación del VHB y en el desarrollo de la enfermedad de la hepatitis B²⁴.

Chen X., et al. Analizaron las características clínicas de 48 casos de COVID-19 mostró que el ARN viral se demostró solo en el grupo crítico y parecía reflejar la gravedad de la enfermedad. Además, el nivel de citocina inflamatoria IL-6 en pacientes críticos aumentó significativamente, casi 10 veces más que en otros pacientes. Más importante aún, el nivel extremadamente alto de IL-6 se correlacionó estrechamente con la detección de ARN viral ($R = 0,902$). Y concluyeron que el ARN de SARS-CoV-2 (RNA viral) detectable en pacientes con COVID-19 se asoció con una concentración elevada de IL-6 y un pronóstico desfavorable. Debido a que la IL-6 elevada puede ser parte de una tormenta de citoquinas más grande que podría empeorar el resultado, la IL-6 podría ser un objetivo terapéutico potencial para pacientes críticos con una respuesta inflamatoria excesiva²⁵.

Gao et al. evaluaron el valor diagnóstico de biomarcadores inflamatorios y hematológicos en la identificación temprana de COVID-19 severo. El estudio incluyó a 43 adultos, clasificados en grupo leve ($n=28$) y grave ($n=15$). Observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de los niveles de IL-6 , Dímero D, glucosa, tiempo de trombina, fibrinógeno y proteína C reactiva ($p < 0.05$). IL-6 mostró un umbral de 24.3 $\mu\text{g/L}$ con un AUC de 0.795, mientras que el Dímero D presentó un umbral de 0.28 $\mu\text{g/L}$ y un AUC de 0.750. La combinación de ambos marcadores incrementó el AUC a 0.840. La especificidad diagnóstica utilizando ambos marcadores de forma secuencial fue de 93.3%, mientras que la

sensibilidad mediante el análisis paralelo alcanzó 96.4%. Estos hallazgos evidencian el valor clínico de la detección conjunta de IL-6 y Dímero D en la predicción precoz de formas graves de COVID-19²⁶.

Jordi Rello, et al. Describieron que los pacientes con COVID-19 presentan un amplio espectro clínico. Mientras que la hipoxemia es el marcador de gravedad; las diferentes estrategias de manejo deben personalizarse para cinco fenotipos individuales específicos. Muchos pacientes intubados presentan fenotipo 4, caracterizado por vasoconstricción hipóxica pulmonar, que se asocia con hipoxemia severa con distensibilidad pulmonar "normal" ($> 40 \text{ ml} \cdot \text{cm H}_2\text{O}^{-1}$), representando la probabilidad de trombosis microvascular pulmonar. El fenotipo 5 se caracteriza por una baja distensibilidad pulmonar y niveles plasmáticos elevados de procalcitonina, lo que sugiere la presencia de coinfección bacteriana o una lesión pulmonar aguda secundaria al uso previo de ventilación no invasiva. Esta presentación clínica representa un estado avanzado de deterioro respiratorio que implica una fisiopatología más compleja y un enfoque terapéutico diferenciado²⁷.

IV. METODOLOGÍA

IV.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo.

IV.2 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Específico para COVID-19 del Seguro Social de Salud-Essalud (sin número). Y por

el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia con código SIDISI número 203341.

Se aplicó la ficha de recolección de datos en las historias clínicas y registros electrónicos de la institución, se recopiló variables clínicas, laboratoriales y de imagenología de los pacientes hospitalizados con COVID-19 severo entre los meses de mayo – agosto del 2020.

- Población y Muestra: pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna con diagnóstico de COVID-19 severo confirmado por prueba rápida de antígeno y/o RT-PCR en hisopado faríngeo o nasal en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre mayo - agosto del 2020.
- Criterios de selección
 - Inclusión:

Pacientes con COVID-19 severo, según criterios definidos en la normativa RM 270-2020 MINSA.
 - Exclusión:
 - Pacientes que no cuenten con perfil de laboratorio completo.
 - Paciente sin tomografía pulmonar.
 - Pacientes con H.I.V
 - Pacientes usuarios de corticoterapia crónica o terapia biológica.
 - Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.
 - Pacientes con ERC terminal en hemodiálisis

- Muestreo: Por conveniencia, incluyendo pacientes según ingreso al servicio de hospitalización con criterios de enfermedad severa.
- Muestra: Todos los pacientes con COVID-19 severo hospitalizados en el departamento de medicina Interna del Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los meses de mayo – agosto del 2020 que cumplan los criterios de inclusión.
- Procesamiento de muestra: Previamente se dispuso de un kit de pruebas para IL-6 Elecsys® Cobas e kit de la marca ROCHE, código 05109442190, caja por 100 TESTS y su componente auxiliar IL-6# CS Elecsys® Cobas e, marca ROCHE, código 05109469190. Y los niveles séricos de IL-6 se cuantificaron por el método de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia utilizando el kit Elecsys® IL-6 de Roche, compatible con el analizador Cobas e 411.

IV.3 PROCESAMIENTO DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS

La información se recabó con la ficha de recolección de datos, para el procesamiento de datos estadísticos se utilizó el programa SPSS versión 25. Se realizó un análisis descriptivo de las variables, según su naturaleza; las variables categóricas se presentan en frecuencias, valor mínimo y máximo. Se utilizó la prueba robusta de ANOVA de Welch para evaluar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los fenotipos clínicos de COVID-19 severo, respecto a la media de IL-6, luego se aplicó la prueba post hoc de Games – Howell para identificar las diferencias entre grupos o fenotipos. La concentración de IL-6

se caracterizó en ≤ 40 pg/mL y > 40 pg/mL; el punto de corte de 40 pg/mL correspondió al umbral teórico de referencia de acuerdo con estudios previos. Para evaluar la asociación entre la categoría de IL-6 y los biomarcadores inflamatorios (PCR, HDL, ferritina, recuento absoluto de neutrófilos, y Dímero D), las variables se analizaron según su distribución: si seguía una distribución normal se aplicó la prueba de t de Student; en caso contrario se empleó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis bivariado relacionando la variable independiente y dependiente para encontrar su significancia estadística. Para la variable independiente mortalidad, de naturaleza cualitativa, se utilizó la prueba estadística de Chi Cuadrado. Para la mortalidad se utilizó la curva de ROC para predecir el punto de corte óptimo de Youden, AUC, IC, sensibilidad y especificidad.

Los gráficos fueron procesados en GraphPad Prism versión 10.5.0 para Mac, GraphPad Software.

V RESULTADOS

Se identificaron 107 pacientes que tenían dosaje de IL-6 entre mayo y agosto del 2020, de los cuales 100 pacientes cumplieron con los criterios de selección; se categorizaron los fenotipos clínicos de acuerdo con las características especificadas. La analítica descriptiva revela que la media de edad de los pacientes fue 57 años, 78% de los cuales fueron varones, las comorbilidades relevantes fueron HTA 39%, DM2 25% y la tasa de mortalidad fue del 24 % (tabla 1).

Los tres fenotipos clínicos mostraron asimetría siendo sugestivo de mayor dispersión y en el caso del fenotipo 3 leptocurtosis (14), no mostraron normalidad (Shapiro Wilk p valor < 0.001) pero si heterogeneidad de varianzas (Levene p valor < 0.001) y diferencia estadísticamente significativa (prueba robusta de ANOVA de Welch p valor $< 0,001$) entre los fenotipos clínicos 1,2 y 3. El fenotipo clínico 1 muestra niveles más altos de IL-6 en comparación con los otros dos fenotipos clínicos (prueba de post hoc de Games – Howell p valor < 0.05) (tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con SARS-CoV-2 severo (n = 100)

	N	%
Femenino	22	22
Masculino	78	78
Alta hospitalaria	76	76
Ingreso a UCI	7	7
Fallecido	24	24
DM2	25	25
HTA	39	39
EPOC – EPID	2	2
ERC	2	2
Secuela de ECV - Demencia	5	5
Consumo de tabaco y/o alcohol	0	0
Trabajador de salud	1	1
Fenotipo 1	23	23
Fenotipo 2	19	19
Fenotipo 3	58	58

*De los 7 pacientes que ingresaron a UCI (4 fueron dados de alta y 3 fallecieron)

La estadística descriptiva de la tabla 1 muestra a 100 pacientes con SARS-CoV-2. La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino (78%), mientras que el 22% fue de sexo femenino; dentro de las comorbilidades, la HTA fue la más frecuente (39%), posterior a DM2 (25%). En relación con los Fenotipo clínicos, el 23% como Fenotipo 1, el 19 % como Fenotipo 2 y el 58 % como Fenotipo 3, siendo este el predominante en la población estudiada.

Tabla 2. Estadística descriptiva de variables clínicas y biomarcadores inflamatorios en pacientes con SARS-CoV-2 severo (n = 100)

	N	%	Minimo	Maximo	Media	DE
Edad	100	100	26	82	57.37	14.15
Neutrofilos	100	100	1023	26000	11269.6	5144.1
IL6	100	100	1.5	1073	88.53	189.05
DHL	100	100	133	801	358.95	117.24
Ferritina	100	100	71	6720	1210.91	1000.3
PCR	100	100	0.7	953	93.03	174.09
Dimero D	100	100	0.1	912	82.16	138.03

La tabla 2 muestra que la edad promedio fue de $57,37 \pm 14,15$ años con rango entre 26 – 82 años. Los biomarcadores inflamatorios , el recuento de netrofilos fue de $11\ 269,6 \pm 5144,1$ cel/mm³; los niveles séricos de IL-6 mostraron media de $88,53 \pm 189,05$ pg/mL, con amplia dispersion de valores, lo que refleja la heterogeneidad en la respuesta inflamatoria. La DHL presentó media de $358,95 \pm 117,24$ U/L; la ferritina mostró media $210,91 \pm 1999,3$ ng/mL, mientras que la PCR su media fue de $82,16 \pm 138,03$ ng/mL.

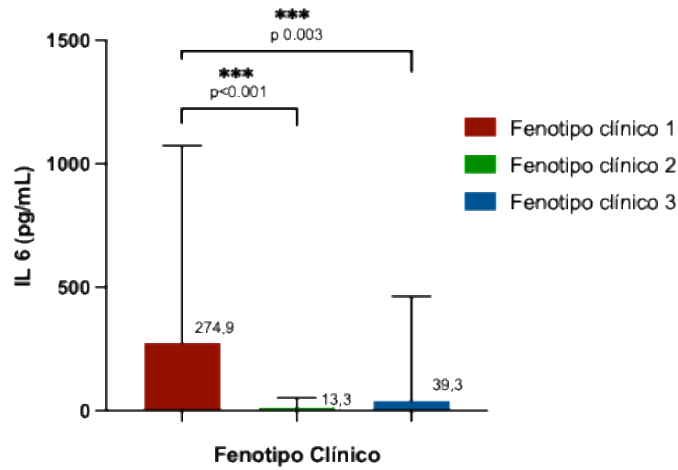
Tabla 3. Comparación post hoc de los niveles de IL-6 entre los fenotipos clínicos 1, 2 y 3 mediante la prueba de Games-Howell

		Diferencia de media	Error estandar	p valor	Intervalo de confianza 95%	
					Inferior	Superior
Fenotipo 1	Fenotipo 2	261.67	61.72	<.001	106.7	416.65
	Fenotipo 3	235.64	63	0.003	78.32	392.96
Fenotipo 2	Fenotipo 1	-261.67	61.72	<.001	-416.65	-106.7
	Fenotipo 3	-26.03	13.49	0.139	-58.43	6.36
Fenotipo 3	Fenotipo 1	-235.64	63	0.003	-392.96	-78.32
	Fenotipo 2	26.03	13.5	0.139	-6.36	58.43

El análisis de la prueba post hoc Games – Howell fue utilizado por la heterogeneidad de varianzas, mostró que los pacientes clasificados como fenotipo clínico 1 presentaron niveles séricos significativamente más altos de IL-6 en comparación con los fenotipos clínicos 2 ($\Delta = 261.7$; $p < 0.001$) y 3 ($\Delta = 235.6$; $p = 0.003$). Esto indica que el fenotipo clínico 1 se asocia con un perfil inflamatorio intenso dependiente de IL-6.

Gráfico 1. Media de IL-6 (pg/mL) según Fenotipo clínico

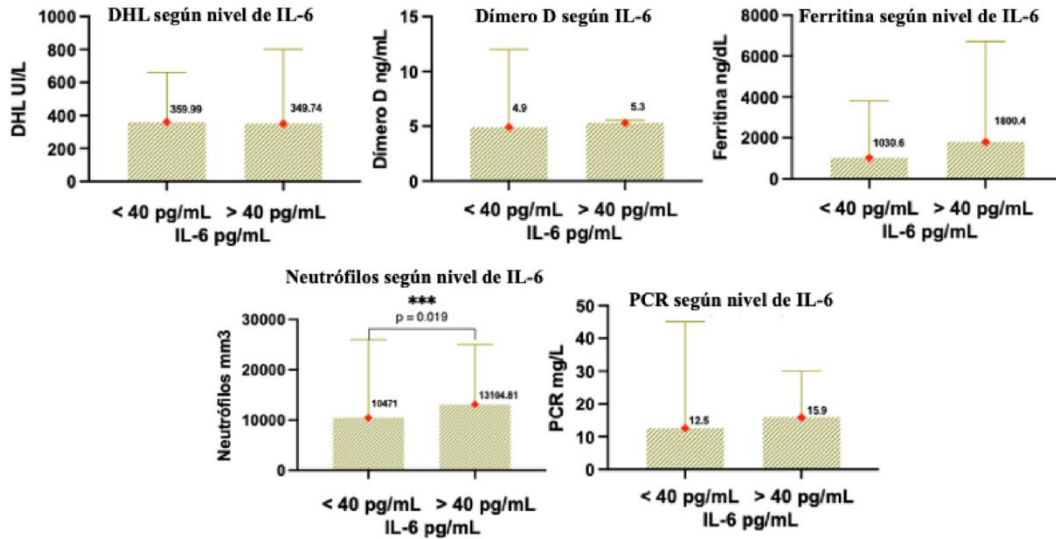
(Intervalo de confianza al 95%; ANOVA de Welch y prueba post hoc de Games-Howell)



Los valores representan media \pm error estándar (EE) de las concentraciones séricas de IL-6 en los tres fenotipos clínicos. El análisis se realizó mediante ANOVA de Welch y prueba post hoc de Games-Howell. El Fenotipo clínico 1 presentó una media de 275 ± 61.7 pg/mL, significativamente mayor que la del Fenotipo clínico 2 (\bar{x} 13 ± 13.5 pg/mL, $p < 0.001$) y del Fenotipo clínico 3 (\bar{x} 39 ± 13.0 pg/mL; $p < 0.003$). No se evidenciaron diferencias significativas entre el Fenotipo clínico 2 y 3 ($p = 0.139$). Las barras de error representan el intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Se identificó una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones séricas de IL-6 entre los tres Fenotipos clínicos (ANOVA de Welch, $p < 0.001$). El análisis post hoc de Games-Howell mostró que el Fenotipo clínico 1 presentó una media de IL-6 significativamente superior (275 ± 61.7 pg/mL; $p < 0.001$) en comparación con el Fenotipo clínico 2 (13 ± 13.5 pg/mL) y con el Fenotipo clínico 3 (39 ± 13.0 pg/mL; $p < 0.003$). No se mostraron diferencias significativas entre los Fenotipo clínico 2 y 3 ($p < 0.139$). Estos hallazgos indican que el Fenotipo clínico 1, presenta un perfil inflamatorio más intenso y dependiente de IL-6 a diferencia de los otros Fenotipos clínicos.

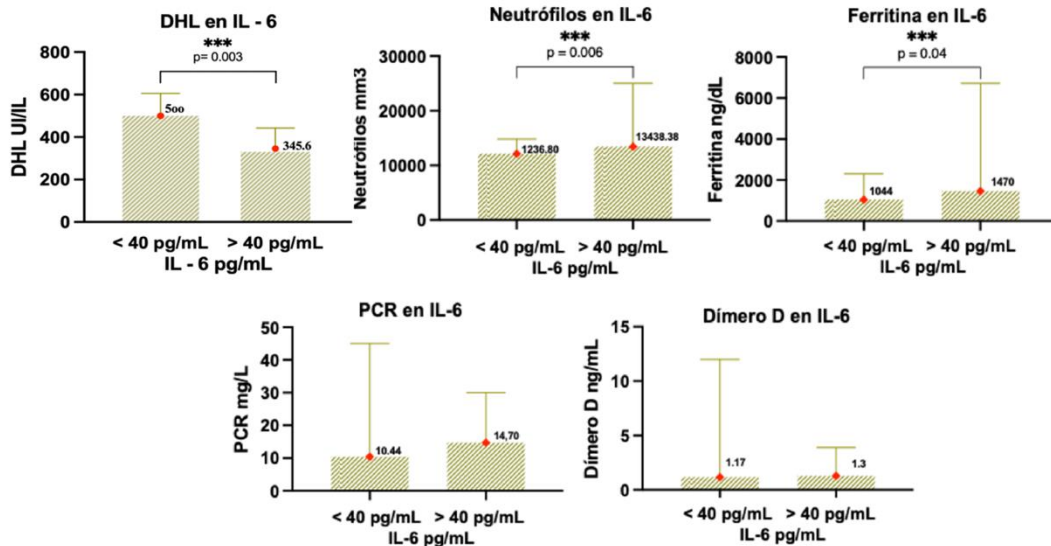
Gráfico 2. Comparación de biomarcadores inflamatorios según niveles de IL – 6 (< 40 vs \geq 40 pg/mL) en el total de pacientes (n=100)



Los valores representan la media \pm error estándar (EE) de los biomarcadores inflamatorios según niveles séricos de IL-6 (<40 vs \geq 40 pg/mL). Se empleó la prueba t de Student para comparar ambos grupos. Solo el recuento de neutrófilos mostró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.019$), mientras que los demás marcadores (DHL, dímero D, ferritina y PCR) no presentaron diferencias ($p > 0.05$)

El número de neutrófilos fue el único marcador que mostró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con niveles elevados de IL-6 (\geq 40 pg/mL) en comparación con aquellos con IL-6 baja (< 40 pg/mL) (t de Student, $p = 0.019$). Este hallazgo respalda la hipótesis de que niveles altos de IL-6 se asocian a una respuesta inflamatoria neutrofílica; en cambio, los demás marcadores inflamatorios (DHL, dímero D, ferritina y PCR) no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$). El análisis se realizó considerando la cohorte total de pacientes sin discriminar por Fenotipo clínico.

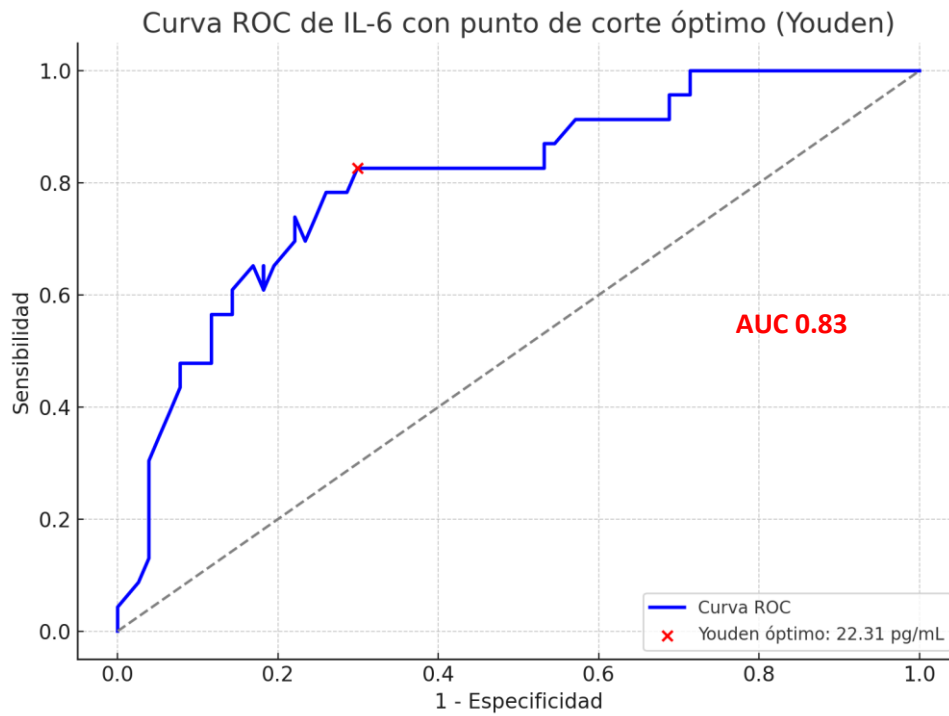
Gráfico 3. Comparación de biomarcadores inflamatorios en el fenotipo clínico 1 según niveles de IL-6 (< 40 vs \geq 40 pg/mL)



Los valores representan la media \pm error estándar (EE) de los biomarcadores inflamatorios según los niveles sericos de IL-6 (< 40 vs \geq 40 pg/mL) en los pacientes del Fenotipo clínico 1. Se aplicaron las pruebas t de Student y U de Mann-Whitney según la distribución de cada variable. Los biomarcadores como, neutrófilos ($p = 0.006$), DHL ($p = 0.03$) y ferritina ($p = 0.04$) mostraron diferencias estadísticamente significativas, mientras que PCR y Dímero D no presentaron diferencias ($p > 0.05$).

En el Fenotipo clínico 1, los valores de neutrófilos y ferritina fueron significativamente mayores en los pacientes con IL-6 elevada (\geq 40 pg/mL) en comparación con aquellos con IL-6 baja (< 40 pg/mL) (t de Student, $p = 0.04$; U de Man-Whitney, $p = 0.006$ y $p = 0.003$ respectivamente); los valores de DHL fueron significativamente mayores con IL – 6 baja (< 40 pg/mL) (t de Student, $p = 0.003$). Este hallazgo sugiere que la IL-6 elevada se asocia a una respuesta inflamatoria más intensa dentro del Fenotipo clínico 1, caracterizada por neutrofilia y aumento de ferritina. En contraste, la PCR ni Dímero D mostró diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$).

Gráfico 4 . Curva ROC de IL-6 para predecir mortalidad



La curva ROC muestra el biomarcador IL-6 para discriminar entre pacientes fallecidos y no fallecidos. El AUC de 0.83 (IC 95%: 0.734 – 0.931) indica buena capacidad discriminativa. El punto de corte óptimo determinado por el índice de Youden fue 22.31 pg/mL, con sensibilidad de 82.6% y especificidad de 77.0%.

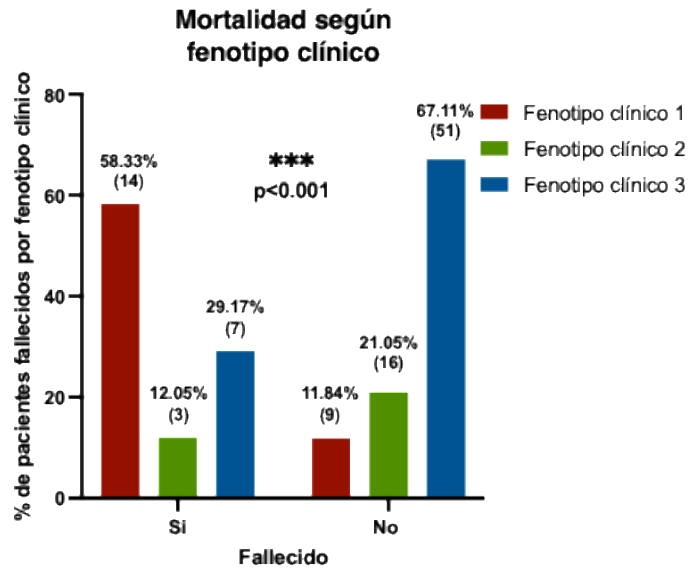
Tabla 4. Asociación entre niveles de IL-6 y mortalidad

	Fallecido		p valor
IL6 < 40 (73 pacientes)	8	30.43%	
IL6 ≥ 40 (27 pacientes)	16	69.57%	<0.001
Total	24	100%	

Los pacientes con niveles de IL-6 elevados (≥ 40 pg/mL) representan el 69.6% de los fallecimientos (16 de 24 pacientes fallecidos), mostrando una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de IL-6 y la mortalidad (Chi-cuadrado $p < 0.001$).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de IL-6 y la mortalidad (Chi-cuadrado $p < 0.001$). Los pacientes con IL-6 elevada (≥ 40 pg/mL) representaron el 69.6% de los fallecimientos (16 de 24 casos), en comparación con aquellos con IL-6 baja (< 40 pg/mL), quienes constituyeron solo el 30.4% de los decesos. Estos resultados indican que la IL-6 elevada es un fuerte predictor de mortalidad, lo que refuerza su rol como marcador pronóstico de severidad en pacientes con SARS-CoV-2.

Gráfico 5. Mortalidad según fenotipo clínico (n=100)



Los valores representan el porcentaje y número absoluto de pacientes fallecidos y sobrevivientes en cada Fenotipo clínico (n=100). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el Fenotipo clínico y la mortalidad (**chi cuadrado $p < 0.001$). El análisis post – hoc de residuos ajustados mostró que la mortalidad fue significativamente mayor en el Fenotipo clínico 1 en comparación con los Fenotipos 2 y 3.

Se identificó una asociación estadísticamente significativa entre el Fenotipo clínico y la mortalidad (**chi cuadrado $p < 0.001$). Los pacientes del Fenotipo clínico 1 presentaron la mayor proporción de mortalidad (58.3%), seguidos por los del Fenotipo clínico 3 (29.2%). En contraste, el Fenotipo clínico 2 mostró una menor proporción de fallecidos (12.1%), lo que sugiere una evolución clínica favorable. El análisis post – hoc confirmó que la diferencia significativa se concentró entre el Fenotipo clínico 1 frente a los Fenotipos 2 y 3.

VI DISCUSIONES

Nuestro estudio, en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo, aporta hallazgos importantes sobre la asociación entre los niveles séricos de IL-6 y los fenotipos clínicos. Los niveles de IL-6 fueron significativamente mayores en el fenotipo clínico 1, según el análisis post hoc (Games-Howell, p valor < 0.001); la media de IL-6 en este grupo fue de 275 pg/mL, lo que supera ampliamente el punto de corte teórico de 40 pg/mL. Por el contrario los fenotipos clínicos 2 y 3 presentaron medias de IL-6 de 13 pg/mL y 39 pg/mL respectivamente, sin asociación estadística con estos fenotipos. Estos hallazgos concuerdan parcialmente con la literatura previa. Conti et al. (2020) describen que la activación del inflamasoma desencadena una cascada inflamatoria mediada por IL-1 β e IL-6, contribuyendo a la inflamación y a daño pulmonar; Fang Liu et al. (2020) reportaron elevación de IL-6 en 67.9 % de pacientes con COVID-19 severo, asociada a mayor severidad clínica. Chen et al. (2020) también observó niveles incrementados de IL-6 en pacientes con enfermedad crítica ($r = 0.902$), lo que refuerza la relación entre inflamación sistémica y gravedad clínica.

En nuestro análisis de correlación con marcadores inflamatorios, se encontró asociación significativa entre IL-6 y el recuento absoluto de neutrófilos (t de student, $p = 0.019$); otros marcadores inflamatorios evaluados (DHL, PCR, ferritina, y Dímero D) no mostraron asociación consistente en el análisis global, sin embargo algunos estudios previos reportan asociaciones distintas. Al focalizar el análisis en el fenotipo clínico 1 – grupo con elevación marcada de IL-6 – se observó asociación significativa con ferritina (U Mann-Whitney, $p = 0.040$) y neutrófilos (t student, $p = 0.006$). En contraste los valores de DHL fueron significativamente

mayores (T student, $p = 0.003$), en el grupo con IL-6 baja (< 40 pg/ml), este comportamiento de la DHL puede explicarse considerando de que se trata de un biomarcador inespecífico de daño celular, cuya elevación no depende exclusivamente de la activación del eje inflamatorio mediado por IL-6; Gao et al. (2020) describieron una relación del Dímero D con la gravedad, mientras que Herold et al. (2020) y Fang Liu señalaron elevación del PCR en pacientes que requirieron ventilación mecánica.

Diversos estudios han puesto umbrales de IL-6 asociados a peores desenlaces: Liu et al. (2020) identificaron valores de IL-6 > 32.1 pg/mL asociado a complicaciones graves; Herold et al. (2020) relacionaron la IL-6 elevada con la necesidad de ventilación mecánica; Chen X et al. (2020) describieron una correlación entre IL-6 y carga viral y sugirieron un papel de la IL-6 en relación al síndrome de liberación de citocinas, proponiendo a la IL-6 como marcador de desenlace crítico. Gao Y et al. (2020) reportaron alta sensibilidad y especificidad de IL-6 para la forma severa de la enfermedad.

La presencia de IL-6 > 40 pg/mL se asoció de forma significativa con la mortalidad (prueba de chi cuadrado $p < 0.001$); la mortalidad en el grupo con IL-6 > 40 pg/mL fue de 69.57%. Asimismo, se observó una asociación significativa entre el fenotipo clínico y la probabilidad de fallecimiento (prueba de chi cuadrado $p < 0.001$): la mortalidad fue de 58.33% en el fenotipo clínico 1, 12.05% en el fenotipo clínico 2 y 29.17% en el fenotipo clínico 3. Esto convierte a la IL-6 en un biomarcador fundamental no solo para estratificación pronóstica, sino también para orientar decisiones terapéuticas en escenarios de alta gravedad.

Estas comparaciones se realizaron empleando inicialmente el punto de corte teórico de 40 pg/mL. No obstante, nuestro análisis de curvas de ROC para la predicción de mortalidad mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.83 (IC 95% 0.734 – 0.931), con sensibilidad de 82.9% y especificidad del 97% en el punto de corte óptimo (índice de Youden) de 22.31 pg/mL. En conjunto, estos hallazgos indican que, si bien IL-6 > 40 pg/mL identifica un grupo de pacientes con elevada mortalidad, un umbral más bajo (≈ 22.31 pg/mL) podría mejorar la capacidad discriminatoria para predecir riesgo de fallecimiento.

No obstante, es importante resaltar algunas observaciones: La asociación entre IL-6 y peor pronóstico no implica necesariamente causalidad. Las diferencias en puntos de corte reportados reflejan variabilidad de poblaciones, el momento de la toma de muestra, métodos analíticos y criterios clínicos. Por tanto, aunque nuestros datos sustentan el potencial de IL-6 como marcador pronóstico y de estratificación de riesgo en pacientes con COVID-19 severo se requiere de mayor validación prospectiva.

VII CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación identifican a la IL-6 como herramienta de estratificación clínica y como biomarcador pronóstico en pacientes con COVID-19 severo. Se observó una diferencia clara entre fenotipos clínicos en función de los niveles de IL-6: el fenotipo clínico 1 estuvo asociado de forma significativa con niveles más elevados de IL-6 (275 ± 61.7 pg/mL) en comparación con los fenotipos 2 y 3 ($p < 0.001$).

Se encontró que niveles elevados de IL-6 (> 40 pg/mL) se asocian a valores significativamente mayores de neutrófilos en el total de los pacientes (t student $p = 0.019$); y en el fenotipo clínico 1 mostró relación significativa con los niveles de neutrófilos y ferritina (t student $p = 0.006$), (U Mann-Whitney $p = 0.040$). Los valores de DHL fueron significativamente mayores en el grupo con IL-6 baja (t student $p = 0.003$). No se encontró asociación significativa entre IL-6 con PCR y Dímero D (U Mann-Whitney $p > 0.05$), indicando que podrían depender de otros ejes fisiopatológicos. La curva de ROC mostró valor predictivo de IL-6 para mortalidad (AUC 0.83) lo que sugiere que IL-6 es un buen predictor de desenlace fatal en esta población (IC 0.73-0.93) (S 82.9% E 77%) (Youden 22.3 pg/mL).

Limitaciones: El estudio fue retrospectivo y se realizó en un solo centro, lo que limita la generalización de los resultados. No se evaluaron otras citocinas, por lo que la caracterización de los fenotipos clínicos podría ser parcial.

Recomendaciones: Se sugiere desarrollar estudios prospectivos y multicéntricos que incluya un panel ampliado de citocinas con el fin de validar los criterios de estratificación planteados para personalizar el manejo clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS: thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59. doi:10.3390/v11010059.
2. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967-76. doi:10.1056/NEJMoa030747.
3. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20. doi:10.1056/NEJMoa1211721.
4. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. doi:10.1038/s41586-020-2008-3.
5. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):837-40. doi:10.1007/s00134-020-05979-7.
6. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394.
7. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell LF, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients

with COVID-19 disease in New York City. medRxiv [Preprint]. 2020 Apr 14. doi:10.1101/2020.04.08.20057794.

8. Lipworth B, Chan R, Lipworth S, RuiWen Kuo C. Weathering the cytokine storm in susceptible patients with severe SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1798-801. doi:10.1016/j.jaip.2020.04.014.

9. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1937-42. doi:10.1093/cid/ciaa449.

10. Wang Z, Zhang A, Wan Y, Liu X, Qiu C, Xi X, et al. Early hypercytokinemia is associated with interferon-induced transmembrane protein-3 dysfunction and predictive of fatal H7N9 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(2):769-74. doi:10.1073/pnas.1321748111.

11. Hagau N, Slavcovici A, Gongnanau DN, Oltean S, Dirzu DS, Brezozski ES, et al. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Crit Care*. 2010;14(6):R203. doi:10.1186/cc9324.

12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

13. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):95-103. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.

14. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
15. Barton GM. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest*. 2008;118(2):413-20. doi:10.1172/JCI34431.
16. D'Elia RV, Harrison K, Oyston PC, Lukaszewski RA, Clark GC. Targeting the cytokine storm for therapeutic benefit. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(3):319-27. doi:10.1128/CVI.00636-12.
17. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):1. doi:10.23812/CONTI-E.
18. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdoum HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine*. 2018;104:8-13. doi:10.1016/j.cyto.2018.01.025.
19. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):1. doi:10.23812/CONTI-E.
20. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):128-36.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.008.

21. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099-102. doi:10.1007/s00134-020-06033-2.
22. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370.
23. Calabrese C, Rajendram P, Sacha G, Calabrese L. Practical aspects of targeting IL-6 in COVID-19 disease. *Cleve Clin J Med.* 2020. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc018.
24. Xia C, Liu Y, Chen Z, Zheng M. Involvement of interleukin 6 in hepatitis B viral infection. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(2):677-86. doi:10.1159/000430386.
25. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng J. La carga viral de suero detectable de SARS-CoV-2 (ARNAemia) está estrechamente asociada con la interleucina 6 drásticamente elevada (IL-6) en pacientes críticos con COVID-19. *bioRxiv [Preprint].* 2020. doi:10.1101/2020.02.29.20029520.
26. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):791-6. doi:10.1002/jmv.25770.
27. Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2001028. doi:10.1183/13993003.01028-2020.

Anexo 1. Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk aplicada a biomarcadores inflamatorios (IL-6, PCR, ferritina, DHL, dímero D y neutrófilos)

		p valor
PCR	IL6 < 40	<.001
	IL6 > 40	<.001
Ferritina	IL6 < 40	<.001*
	IL6 > 40	0.23
DHL	IL6 < 40	0.292
	IL6 > 40	0.177
Dímero D	IL6 < 40	<.001
	IL6 > 40	<.001
Neutrófilos	IL6 < 40	0.091
	IL6 > 40	0.694

Se evidencia distribución no normal en la mayoría de los marcadores (p<0.005)