

Original

# Dosaje de IL6 en pacientes críticos con covid-19 y su relación con la mortalidad en el Departamento de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital de Clínicas. Paraguay

Belinda Figueredo<sup>1</sup>, Margarita Samudio<sup>2</sup>, Lorena Fontclara<sup>1</sup>, Federico Fretes<sup>1</sup>, Silene Ávila<sup>1</sup>, Fredy Gómez<sup>1</sup>, Marcelo Pederzani<sup>1</sup>, Ricardo Caballero<sup>1</sup>, Néstor Galeano<sup>1</sup>, Hugo Bianco<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Cuidados Intensivos Adultos, San Lorenzo, Paraguay

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, postgrado de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos Adultos, San Lorenzo, Paraguay

## RESUMEN

### Fecha de envío

11/03/22

### Fecha de aprobación

04/04/22

### Palabras claves

Covid-19, pacientes críticos, dosaje de IL6, mortalidad, factores de riesgo.

**Introducción:** La nueva enfermedad por Coronavirus (COVID-19) se caracteriza por una grave afectación del tracto respiratorio inferior, produciendo en algunos pacientes una respuesta inflamatoria exagerada, conocida como tormenta de citoquinas, que muchas veces puede ser irreversible y fatal, que se desarrolla fundamentalmente en los pacientes con comorbilidades asociadas. El objetivo de este estudio fue caracterizar una población de pacientes críticos con neumonía por COVID-19, ingresados al Departamento de Cuidados Intensivos de Adultos, del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay entre agosto de 2020 a setiembre de 2021, en quienes se determinó los niveles de IL-6 (al ingreso y en el cuarto día), y se evaluó los posibles factores pronósticos de mortalidad entre los marcadores inflamatorios dosados en los días 1 y 4 de hospitalización.

**Materiales y método:** se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal. Los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados, agrupando los pacientes en fallecidos y sobrevivientes y los niveles de IL-6 por encima y por debajo de 40 pg/mL, medidos en los días 1 y 4 de hospitalización. Se utilizó la prueba de Mann Whitney para comparar medianas. Aquellas variables asociadas a mortalidad en el análisis bivariado se incluyeron en el análisis multivariado por regresión logística. Se consideró un valor significativo al valor de p menor a 0,05

**Resultados:** se incluyeron 107 pacientes críticos entre 21 y 75 años de edad (mediana 54 años RIC 21), 56,1% del sexo masculino. Se asociaron significativamente con la mortalidad en el análisis bivariado los pacientes con mayor a 40 pg./ml de IL6 al cuarto día, así como los niveles de Dímero D y ferritina. En el análisis multivariado (por regresión logística) no se identificó ningún factor independiente de mortalidad. La mortalidad global fue de 39,25%.

**Conclusión:** En pacientes críticos con COVID-19, el dosaje de IL6 se encuentra aumentado al ingreso y su posterior ascenso indicaría una evolución progresiva de gravedad con probabilidades de desenlace desfavorable.

### Autor para correspondencia

Correo electrónico:  
bcelestef@hotmail.com  
(B. Figueredo)

## ABSTRACT

### IL6 dosage in critical patients with COVID-19 and its relationship with mortality in the Adult Intensive Care Department of the Hospital de Clínicas. Paraguay

#### Keywords

Covid-19, critical patients, IL-6 dosage, mortality, risk factors.

**Introduction:** The new Coronavirus disease (COVID-19) is characterized by a serious affection of the lower respiratory tract, producing in some patients an exaggerated inflammatory response, known as a cytokine storm that can often be fatal and irreversible, and that develops fundamentally in patients with associated comorbidities. The objective of this study was to characterize a population of critical patients with COVID-19 pneumonia, admitted to the Department of Intensive Care for Adults, Hospital de Clínicas of the Faculty of Medical Sciences, National University of Asunción, Paraguay between August 2020 and September 2021, in whom the levels of IL-6 were determined (at admission and day four), and the possible prognostic factors of mortality among the inflammatory markers measured on those two days of hospitalization were evaluated.

**Materials and method:** a cross-sectional analytical observational study was carried out. Data were obtained from the medical charts of hospitalized COVID-19 patients.

**Results:** 107 critically ill patients between 21 and 75 years of age (median 54 years), 56.1% male, were included. Patients with IL-6 greater than 40 pg/ml on the fourth day, as well as D-dimer and ferritin levels, were significantly associated with mortality in the bivariate analysis. In the multivariate analysis (by logistic regression) no independent mortality factor was identified. Overall mortality was 39.25%.

**Conclusion:** In COVID-19 critical patients, the IL-6 dosage is increased on admission and its subsequent increase would indicate a progressive evolution of severity with a probability of an unfavorable outcome.

#### Corresponding author

Email:  
bcelestef@hotmail.com  
(B. Figueredo)

## INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019 aparece la enfermedad del COVID-19 causado por el virus SARS-CoV-2, se presenta en su forma más severa con un síndrome respiratorio agudo que requiere de hospitalización en cuidados intensivos<sup>1</sup>.

Una enfermedad grave, de casi cualquier etiología, es acompañada de una respuesta inflamatoria generalizada del huésped. Esta respuesta inmune del huésped se conoce como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Si este proceso no es controlado o es disfuncional, conducirá al síndrome de tormenta de citoquinas, que es uno de los posibles mecanismos subyacentes de la progresión rápida de la enfermedad del coronavirus<sup>2,3</sup>. Esta respuesta inflamatoria activa los macrófagos, así como los linfocitos B y T que liberan sustancias proinflamatorias que promueven directamente el proceso inflamatorio con una gran cantidad de exudados y eritrocitos que ingresan a los alveolos produciendo el déficit en la oxigenación<sup>4</sup>.

Se ha observado que las citoquinas inflamatorias son marcadamente más elevadas en casos severos que en los moderados<sup>5</sup>; es muy importante contar con un marcador que permita detectar precozmente la

evolución de pacientes con COVID-19 hacia una forma grave y eventualmente mortal. Por lo tanto, el dosaje de la interleucina 6 (IL-6) puede ayudar en la predicción de la gravedad y favorecer la planificación de un enfoque terapéutico más agresivo de lo habitual, previniendo morbilidad y mortalidad<sup>6,7</sup>.

El objetivo de este estudio fue caracterizar una población de pacientes críticos con neumonía por COVID-19, en quienes se determinó los niveles de IL-6 (al ingreso y en el cuarto día), y evaluar esta citoquina y otros posibles factores pronósticos de mortalidad entre los marcadores inflamatorios dosados en los días 1 y 4 de hospitalización.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio analítico longitudinal retrospectivo, se incluyeron pacientes mayores de 18 años confirmados con COVID-19 por PCR-RT en muestras obtenidas por hisopado nasofaríngeo, ingresados al Departamento de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital de Clínicas dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (Paraguay)

entre agosto del 2020 a setiembre del 2021 y en quienes se realizó dosaje de IL-6 en los días 1 y 4 de hospitalización agrupando los pacientes en fallecidos y sobrevivientes y los niveles de IL-6 por encima y por debajo de 40 pg/mL, medidos en los días 1 y 4 de hospitalización. Se utilizó la prueba de Mann Whitney para comparar medianas. Aquellas variables asociadas a mortalidad en el análisis bivariado se incluyeron en el análisis multivariado por regresión logística. Se consideró un valor significativo al valor de p menor a 0,05

Se registraron variables sociodemográficas, comorbilidades, scores de gravedad como el APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) al ingreso, estado de oxigenación al primer día de internación expresado por la SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> (Saturación de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno) en los no intubados y la PaO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> (Presión Arterial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno) en los pacientes intubados con asistencia respiratoria mecánica (ARM). También fueron registradas variables laboratoriales de inflamación al ingreso y en el cuarto día de internación. Otras variables estudiadas fueron utilización de ARM, presencia de síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), shock (utilización de noradrenalina) e infecciones bacterianas asociadas.

**Análisis Estadístico:** Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población. Las variables continuas se expresaron como medianas y rango intercuartílico (RIC). Las dicotómicas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes. Para el análisis de asociación entre el dosaje de IL6 y demás factores pronósticos de mortalidad se agruparon los pacientes en fallecidos y sobrevivientes y dicotomizándolos en aquellos que presentaban un nivel de IL6 por encima y por debajo de 40 pg/mL, medidos en los días 1 y 4 de hospitalización. Se utilizó la prueba de Mann Whitney para comparar medianas. Aquellas variables asociadas a mortalidad en el análisis bivariado se incluyeron en el análisis multivariado por regresión logística. Se consideró un valor significativo al valor de p menor a 0,05.

**Asuntos Éticos:** Se respetaron en todo momento los principios básicos de la ética como el respeto por los sujetos, el principio de beneficencia, la confidencialidad de los datos y el de justicia.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio fueron admitidos 209 pacientes con COVID-19, de los cuales cumplieron con los criterios de inclusión 107 pacientes, en quienes se

**Tabla 1** Características socio demográficas y clínicas de pacientes con COVID-19 con dosaje de IL6 internados en el Departamento de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital de Clínicas de Agosto de 2020 a Setiembre de 2021. San Lorenzo.

Características	n: 107
Sexo masculino, n° (%)	60 (56,1)
Edad, n° (%)	
<40	18 (16,82)
40 – 59	51 (47,6)
≥60	38 (35,5)
Comorbilidad, n° (%)	
Hipertensión arterial	61 (57)
Obesidad	57 (53,3)
Diabetes Mellitus	27 (25,2)
Enfermedad renal crónica	6 (5,6)
Cardiopatía	7 (6,5)
Signos y síntomas, n° (%)	
Tos	92(86)
Fiebre	91(85)
Disnea	84(78)
Congestión nasal/rinorrea	50(47)
Anosmia/disgeusia	34(32)
Cefalea	27(25)
APACHE II, mediana (RIC)	11 (7)
SOFA inicial, mediana (RIC)	4 (4)
SpO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> al ingreso, mediana (RIC)	150 (64)
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mediana (RIC)	100 (77)
ARM, n° (%)	68 (63,6)
Adrenalina (Shock), n° (%)	60 (56,1)
SDRA, n° (%)	57 (53,3)
Sobre infección pulmonar, n (%)	89 (83,2)
Duración de estadía en UCI en días, mediana (RIC)	11 (11)
Mortalidad, n° (%)	42 (39,25)

RIC: rango intercuartílico, APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*, SOFA inicial: *Sequential Organ Failure Assessment*, SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>: Saturación de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno, PaO<sub>2</sub> /FIO<sub>2</sub>: Presión Arterial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno, ARM: asistencia respiratoria mecánica, SDRA: Síndrome de Distres respiratorio del Adulto, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

determinó el dosaje de IL 6 en el día 1 y/o cuarto día de internación, el 56,1% de los pacientes era del sexo masculino, 35,5% tenían 60 años o más de edad.

El 96,2 % de los pacientes presentó alguna comorbilidad, las más frecuentes fueron: hipertensión arterial (57%), obesidad (53,3%), diabetes mellitus (25,2%) y cardiopatías (6,5%). En cuanto a criterios de gravedad la mediana de APACHE II fue de 11 (RIC: 7) y la de SOFA al ingreso 4 (RIC: 4). Requiritieron ARM 68 pacientes (63,6%), con una mediana de PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> de 100 (RIC: 77) y los no intubados al ingreso con una mediana de SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> de 150 (RIC:64). Las complicaciones más frecuentes fueron SDRA (53,3%), shock (56,1%), e infecciones pulmonares asociadas (83,2%), con una mediana de días de internación de 11 (RIC:9,5). La mortalidad de este grupo fue de 39%. Tabla 1.

En relación a los marcadores de inflamación, la mediana de dímero D al ingreso fue 2,78 mcg/ml (RIC: 13,88) y al cuarto día fue 7 mcg/ml (RIC: 11,55), observándose diferencia significativa entre fallecidos y sobrevivientes tanto al ingreso como al cuarto día. La ferritina fue significativamente más alta en los fallecidos al cuarto día, pero no al ingreso. Con respecto a la IL-6, la mediana al ingreso fue de 43,6 pg/ml (RIC: 136,3) y al

**Tabla 2** Marcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19 en el Departamento de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital de Clínicas desde Agosto 2020 a Setiembre 2021. San Lorenzo, Paraguay.

Marcadores inflamatorios	Total	Fallecidos	Sobrevivientes	Valor p
Dímero D al ingreso (mcg/ml), mediana (RIC)	1,96 (3,71)	2,78 (13,875)	1,57 (2,3)	0,011
Dímero D (día 4), mediana (RIC)	3,5 (8,6)	7 (11,55)	2,5 (5,16)	<0,001
Ferritina al ingreso (ng/ml), mediana (RIC)	1303 (1454)	1736,5 (1434,5)	1111 (1260)	0,082
Ferritina (día 4), mediana (RIC)	1296 (1174)	1844 (2586)	1165,5 (906)	0,007
Linfocitos al ingreso (por ml), mediana (RIC)	1489 (1123)	1546 (1186,5)	1479,5 (1082,75)	0,737
Linfocitos (día 4), mediana (RIC)	1550 (1076)	1550 (1111,25)	1591,5 (1031,5)	0,686
PCR cuantitativa al ingreso (mg/l), mediana (RIC)	140,5 (144)	135,5 (111,25)	140,5 (164,825)	0,94
PCR cuantitativa (día 4), mediana (RIC)	93,5 (110)	109 (120,5)	87 (92)	0,297
IL 6 al ingreso (pg/ml), mediana (RIC)	43,6 (136,3)	41,0 (157,0)	60 (130,5)	0,239
IL 6 (día 4), mediana (RIC)	35,5 (4,3)	52,7 (61,1)	28,6 (4,3)	0,061

**Tabla 3** Utilidad pronóstica de mortalidad de IL-6 en pacientes con COVID-19 en el Departamento de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital de Clínicas desde Agosto 2020 a Setiembre 2021. San Lorenzo, Paraguay.

Variable	Total	Fallecidos n =42	Sobreviviente n =65	OR (IC95%)	P
IL 6 >40 pg/ml al ingreso	49/86 (57,0)	20/33 (60,6)	29/53 (54,7)	1,27 (0,52-3,08)	0,592
IL 6 >40 pg/ml día 4	33/70 (47,1)	16/24 (66,7)	17/46 (37,0)	3,4 (1,2-9,6)	0,018

cuarto día fue 35,5 pg/ml (RIC: 4,3), la diferencia no fue significativa entre fallecidos y sobrevivientes. Tabla 2

Para valorar la utilidad pronóstica de mortalidad de IL-6 en los pacientes con COVID-19 se tomó como punto de corte 40 pg/ml. Se observó significativamente ( $p=0,018$ ) mayor proporción de fallecidos con niveles mayores de 40 pg/ml de IL-6 en el cuarto día comparado a los sobrevivientes (66,7% vs 37%), pero no se encontró diferencia significativa al ingreso. Tabla 3

## DISCUSIÓN

Este estudio incluye pacientes críticos con COVID-19 a quienes se determinaron los niveles de Interleucina 6 al ingreso y al cuarto día de internación. Presentamos la caracterización de este grupo de pacientes en cuanto a sus datos socio demográficos, clínicos y laboratoriales. No se encontró ningún marcador inflamatorio como factor pronóstico independiente de mortalidad, sin embargo, por análisis bivariado el único marcador que mostró diferencia significativa entre ambos grupos tanto al ingreso como al cuarto día fue el Dímero D. En cuanto a la IL-6 hubo significativamente mayor proporción de fallecidos en aquellos cuyos niveles permanecían por encima de 40 pg/ml al día 4 de hospitalización. El dosaje de ferritina también se asoció a mayor mortalidad si persistía elevada al cuarto día de internación. El desenlace fatal del grupo de estudio fue de 39%.

Los síntomas iniciales más como la tos, fiebre y disnea han sido los más comunes al igual lo hallado en otras publicaciones relacionadas a pacientes con COVID-19 ingresados a terapia intensiva<sup>8,9,10,11</sup>.

La gravedad de los sujetos, reflejada en los puntajes scores de severidad APACHE II y SOFA inicial, la presencia de SDRA y la necesidad de asistencia respiratoria mecánica con sus complicaciones explicarían la elevada mortalidad del grupo en estudio en concordancia con diversos reportes que los identifican como factores de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19<sup>12,13,14,15</sup>.

En estos pacientes críticamente enfermos, los niveles de IL6 al ingreso se encontraban elevados 5 a 6 veces más, constatándose una producción anormal y una regulación probablemente no controlada. Esta tormenta de citoquinas fuera de control no es solo el factor central responsable para la progresión de la enfermedad y el deterioro de los síntomas en pacientes con Covid-19 sino también probablemente constituye el factor principal que conduce a la muerte<sup>16</sup>. Varios trabajos han mencionado que los niveles de IL-6 al momento del ingreso del paciente al hospital, parece ser un buen predictor de progreso a enfermedad severa<sup>17,18</sup>.

En nuestro trabajo no existió diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los niveles elevados al ingreso, sin embargo aquellos pacientes con persistencia de valores de IL6 mayor a 40 pg/ml luego del cuarto día de internación presentaron tres veces más posibilidades de un desenlace desfavorable. Una publicación identificó a pacientes con alto riesgo de COVID-19 severo con un valor superior de IL-6 de 42 pg/ml, los pacientes críticos se caracterizaron por presentar niveles significativamente más altos de IL-6 en comparación con los cuadros moderados y graves<sup>5</sup>. Otro estudio encontró que la mortalidad estaba asociada con un valor de IL-6  $\geq 100$  pg/ml<sup>20</sup>.

Todo proceso infeccioso desencadena una respuesta inflamatoria, que en los pacientes con COVID-19 afectados críticamente puede acompañarse de una coagulopatía por sepsis desencadenando un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos, esta situación ha sido reportada por varios trabajos que mencionan concentraciones elevadas de Dímero D en pacientes graves y lo asocian con gravedad y mortalidad, lo cual también encontramos en nuestro estudio, observando un aumento significativo de estos valores en los fallecidos tanto al ingreso como al cuarto día<sup>20,21</sup>. De igual modo la ferritina ha sido mencionada como factor asociada a gravedad y mortalidad<sup>22</sup>. No fue hallado ningún factor independiente de mortalidad por análisis multivariado.

Este estudio tuvo varias limitaciones, es un estudio retrospectivo, realizado en una sola institución. Por razones socioeconómicas los dosajes de la IL6 y demás marcadores inflamatorios no pudieron ser realizados en la población total de pacientes ingresados en el período estudiado, lo cual pudo haber influido en nuestros hallazgos, debido a la limitación en el tamaño de la muestra. Otra limitación que es importante comentar es que no hemos analizado los resultados en relación al tratamiento recibido por cada paciente.

## CONCLUSIÓN

La población estudiada estuvo constituida por pacientes afectados por COVID-19 críticamente enfermos con neumonía complicada en la mitad de los casos con SDRA y Shock, que presentaron dosajes levados de IL6 al ingreso, constituyendo un factor pronóstico de mortalidad en aquellos pacientes con dosajes superiores a 40 pg/ml al cuarto día de internación. El dímero D y ferritina también se presentaron elevados en estos pacientes reflejando la severidad del cuadro y la probabilidad de desenlace desfavorable. Consideramos que este trabajo es un aporte interesante debido a que no existe publicación al respecto en nuestro país.

## BIBLIOGRAFÍA

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39:517-28.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
- Jiang Y, Rubin L, Peng T, Liu L, Xing X, Lazarovici P, Zheng W. Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy. *Int J Biol Sci*. 2022 Jan 1;18(2):459-472. doi: 10.7150/ijbs.59272. PMID: 35002503; PMCID: PMC8741849.
- Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhal FZ, Yasmine Rahali S, et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine* [Internet]. 2021;141(155428):155428. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155428>
- Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Lamanna R, Gelli AMG, Ciambotti B, et al. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81(3):452-482. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.008.
- Lui T, Zhang J, Yang Y et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394. Erratum in: *JAMA*. 2021 May 25;325(20):2120. PMID: 32250385; PMCID: PMC7136855.
- Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M et al. SATI-COVID-19 Study Group. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Sep;9(9):989-998. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00229-0. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34224674; PMCID: PMC8253540.
- Alvarez-Maldonado P, Hernandez-Rios G, Ambriz-Mondragon J et al. Características y mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19 y ventilación mecánica. *Gac. Méd. Méx* [online]. 2021, vol.157, n.1 [citado 2022-06-20], pp.103-107. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132021000100103&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000100103&lng=es&nrm=iso). Epub 18-Jun-2021. ISSN 2696-1288. <https://doi.org/10.24875/gmm.20000568>.
- Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Corona virus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021 Feb;159(2):524-536. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.014. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33069725; PMCID: PMC7557272.
- Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 21;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3. PMID: 34418980; PMCID: PMC8380115.
- Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2021 Sep;76(9):1224-1232. doi: 10.1111/anae.15532. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34189735; PMCID: PMC8444810.
- Estella Á, García Garmendia JL, de la Fuente C, Machado Casas JF, Yuste ME, Amaya Villar R et al. Predictive factors of six-week mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2: A multicenter prospective study. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021 Mar 8;46(4):179-91. doi: 10.1016/j.medin.2021.02.013. Epub ahead of print. PMID: 33812670; PMCID: PMC7938739
- Liu X, Wang H, Shi S, Xiao J. Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2022 Nov;98(1165):871-879. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-139939. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34083362.
- Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020 Nov;30(6):1-9. doi: 10.1002/rmv.2141. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845568; PMCID: PMC7460877.

18. Sivakorn C, Dechsanga J, Jamjumrus L, Boonnak K, Schultz MJ, Dondorp AM, Phumratanaprapin W, Ratanarat R, Naorungroj T, Wattanawitichai P, Siripoon T, Duangdee C, Techarang T. High Mobility Group Box 1 and Interleukin 6 at Intensive Care Unit Admission as Biomarkers in Critically Ill COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 May 3;105(1):73-80. doi: 10.4269/ajtmh.21-0165. PMID: 33939645; PMCID: PMC8274790.
19. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Nov;92(11):2283-2285. doi: 10.1002/jmv.25948. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32343429; PMCID: PMC7267383.
20. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, Gan H, Sun YL, Fu W, Li W, Liang HL, Cao YY, Yan Q, Cao C, Gao HY, Brügggen MC, van de Veen W, Sokolowska M, Akdis M, Akdis CA. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021 Feb;76(2):428-455. doi: 10.1111/all.14657. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33185910. (55, 100)
21. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, Chen X, Chen S, Yu K, Huang Z, Hu B. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care.* 2020 Jul 10;8:49. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z. PMID: 32665858; PMCID: PMC7348129.
22. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R et al.. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2021 Sep;76(9):1224-1232. doi: 10.1111/anae.15532. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34189735; PMCID: PMC8444810.