

Revisión Narrativa

Inmunología

Kasmera 48(2):e48233906, Julio-Diciembre, 2020

ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628

<https://doi.org/10.5281/zenodo.4268664>



Envejecimiento inflamatorio e inmunosenescencia, la posible respuesta a la severidad de la COVID-19 en los adultos mayores. Revisión Narrativa

Inflammaging and immunosenescence, the possible response to the severity of COVID-19 in older people. Narrative Review

Pedreañez-Santana Adriana Beatriz¹, Mosquera-Sulbarán Jesús Alberto², Muñoz-Castelo Nelson Enrique³

¹Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Cátedra de Inmunología. Maracaibo-Zulia. Venezuela. ²Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette". Maracaibo-Zulia. Venezuela. ³Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba-Chimborazo. Ecuador.

Resumen

La infección por SARS-CoV-2 varía ampliamente con la edad, siendo generalmente más severa en los adultos mayores. En muchos de estos pacientes, puede desencadenarse un síndrome de tormenta de citocinas, caracterizado por una elevación sistémica de varias citocinas pro-inflamatorias, lo que podría inducir un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonía, insuficiencia orgánica múltiple y finalmente la muerte. Durante el envejecimiento, el sistema inmunitario puede experimentar una disminución gradual de su función llamada "inmunosenescencia", lo cual dificulta el reconocimiento, la señalización y la eliminación de amenazas. También se ha descrito un leve aumento crónico de la inflamación sistémica denominada "envejecimiento inflamatorio", fenómeno implicado en trastornos como diabetes mellitus, Alzheimer y aterosclerosis. Una gran cantidad de datos recientes que describen la patología y los cambios moleculares en pacientes con COVID-19 apuntan a la inmunosenescencia y al envejecimiento inflamatorio como los principales impulsores de las altas tasas de mortalidad en los pacientes mayores. El objetivo de esta revisión es analizar los datos experimentales y las observaciones clínicas que vinculan el envejecimiento inflamatorio y la inmunosenescencia con la fisiopatología de la COVID-19 en adultos mayores con infección grave.

Palabras claves: COVID-19, envejecimiento, inflamación, inmunosenescencia, ancianos

Abstract

SARS-CoV-2 infection varies widely with age, generally being more severe in older adults. In many of these patients, a cytokine storm syndrome can be triggered, characterized by a systemic elevation of several pro-inflammatory cytokines, which could induce acute respiratory distress syndrome (ARDS), pneumonia, as well as multiple organ failure and ultimately death. During aging, the immune system can experience a gradual decline in immune function called immunosenescence, which makes it difficult to recognize, signal, and eliminate threats. A slight chronic increase in systemic inflammation called inflammatory aging, a phenomenon implicated in disorders such as diabetes mellitus, Alzheimer's and atherosclerosis, has also been described. A large body of recent data describing pathology and molecular changes in COVID-19 patients points to immunosenescence and inflammatory aging as the main drivers of high death rates in older patients. The objective of this review is to summarize the experimental data and clinical observations that link inflammaging and immunosenescence with the pathophysiology of COVID-19 in severely infected older people.

Keywords: COVID-19, aging, inflammation, immunosenescence, aged

Recibido: 13-09-2020

Aceptado: 10-10-2020

Publicado: 13-11-2020

Como Citar: Pedreañez-Santana AB, Mosquera-Sulbarán JA, Muñoz-Castelo NE. Envejecimiento inflamatorio e inmunosenescencia, la posible respuesta a la severidad de la COVID-19 en los adultos mayores. Revisión Narrativa. Kasmera. 2020;48(2):e48233906. doi: 10.5281/zenodo.4268664

Autor de Correspondencia: Pedreañez-Santana Adriana Beatriz. E-mail: apedreanez@gmail.com

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2020. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



Introducción

A finales de 2019, una neumonía viral de etiología desconocida causó una epidemia en la provincia de Hubei, China (1,2). El análisis genómico de muestras tomadas a varios pacientes, identificó un nuevo coronavirus como el patógeno responsable, el cual poseía una identidad en su secuencia genómica de aproximadamente 79% con SARS-CoV-1 y coincidía estrechamente con un coronavirus de murciélago identificado previamente (2). El virus, nombrado inicialmente nuevo coronavirus 2019 (nCoV-2019), posteriormente fue reclasificado como SARS-CoV-2 (3). El 11 de febrero de 2020, la OMS nombr  a esta nueva neumonía por coronavirus como "COVID-19" (enfermedad por coronavirus 2019), la cual se extendió rápidamente más allá de las fronteras de China y fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020 (4).

El SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona (5,6) y puede persistir en aerosoles y en superficies por períodos de al menos varias horas (7). La transmisión ocurre principalmente a través de gotitas respiratorias y el contacto directo con superficies contaminadas (8).

La proteína S (spike) de la envoltura del SARS-CoV-2 reconoce la enzima convertidora de angiotensina II humana (ECA-2) como un receptor de entrada e infecta preferentemente las células epiteliales pulmonares. Se ha descrito que el dominio de unión al receptor de la proteína S se engancha en el receptor ECA-2, y luego la proteasa de serina TMPRSS2 del huésped escinde a la proteína S para exponer péptidos capaces de fusionar la envoltura viral y las membranas celulares (9).

La ECA-2 se encuentra extensamente distribuida en la superficie de las células tipo II del epitelio alveolar (neumocitos tipo II). También se ha detectado una alta expresión de ésta en las células del sistema digestivo (10) y otros órganos, como el corazón, los riñones, células endoteliales y el tejido adiposo, lo cual es consistente con las características clínicas de la enfermedad (11).

La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 pueden ser asintomáticas o causar síntomas leves en aproximadamente el 80% de los casos. Los síntomas comunes de COVID-19 son fiebre, tos, cansancio y dolor muscular. Otros síntomas que también se han observado incluyen dolor de cabeza, diarrea y anosmia (12,13). Sin embargo, algunos pacientes pueden progresar hacia una neumonía intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en casi 10-20% de los casos, especialmente en aquellos que tienen mayor edad y comorbilidades asociadas. La fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por respuestas inflamatorias agresivas implicadas en el daño resultante a las vías respiratorias (14). Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad en los pacientes se debe no solo a la infección viral sino también a la respuesta del sistema inmunitario del hospedador.

La infección por SARS-CoV-2 y la destrucción de las células pulmonares desencadena una respuesta

inmunitaria local, reclutando macrófagos y monocitos que responden a la infección, liberan citocinas y preparan respuestas inmunitarias adaptativas de células T y B. En la mayoría de los casos, este proceso es capaz de resolver la infección. Sin embargo, en otros, se produce una respuesta inmunitaria disfuncional, que puede causar una grave patología pulmonar e incluso sistémica.

Se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 tiene un comportamiento distintivo entre los adultos mayores que tienden a desarrollar cuadros severos en comparación con los niños y los adultos jóvenes. La edad de la mayoría de los pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI) es mayor en comparación con los pacientes que no requieren UCI (15). Los adultos mayores de 65 años representan el 80% de las hospitalizaciones y tienen un riesgo 23 veces mayor de muerte que los menores de 65 años (16).

La razón por la que la enfermedad es particularmente peligrosa en las personas mayores aún no se conoce y no se comprende bien a nivel molecular. Sin embargo, está claro que la edad por sí sola es, un factor de riesgo de muerte por COVID-19 muy importante (17). Es por ello que el objetivo de esta revisión es analizar el vínculo entre el "envejecimiento inflamatorio", la "inmunosenescencia" y su posible relación con la severidad de la infección por SARS-CoV-2 observada en los adultos mayores.

Inmunosenescencia y envejecimiento inflamatorio en pacientes con SARS-COV-2

Al principio del brote de SARS-CoV-2, se observó que los adultos mayores representaban un número desproporcionado de casos graves y muertes (15), esto ha sido corroborado por una serie de estudios epidemiológicos y observacionales (18-24). La edad avanzada ahora se considera uno de los principales factores de riesgo para las complicaciones de COVID-19. Es bien conocido que en los adultos mayores existen disregulaciones de las respuestas inmunitarias, y éstas han sido ampliamente revisadas (25-27). Se ha especulado que la inmunosenescencia un término utilizado para describir los cambios y alteraciones que sufre el sistema inmunitario relacionados con la edad (18), es un determinante clave de los resultados en la infección por SARS-CoV-2.

Con la edad avanzada, hay cambios en múltiples sistemas biológicos (28), incluido el sistema inmunitario. Se han observado alteraciones en las células inmunitarias innatas y adaptativas en los ancianos (29,30). Los efectos de la edad sobre la respuesta inmunitaria innata incluyen disminución del reconocimiento de patógenos, quimiotáxis y fagocitosis, y en la inmunidad adaptativa, disminución de la cantidad de linfocitos T vírgenes y citotoxicidad reducida, así como la calidad y cantidad de anticuerpos (29). En general, estos defectos inmunitarios, denominados colectivamente inmunosenescencia, hacen que el hospedador sea menos capaz de resistir lesiones o infecciones en relación con los individuos jóvenes.

En este contexto, Zhang y colaboradores han informado, que la cantidad de linfocitos T, incluidos los subtipos CD4+ y CD8+, es mucho menor de lo esperado en pacientes con COVID-19 grave (31). El número de células T reguladoras también es muy bajo. De hecho, se ha descrito que la linfopenia grave es un signo muy temprano de la enfermedad, que precede a problemas pulmonares y tiende a normalizarse a medida que el paciente mejora (31).

Entre las características distintivas del envejecimiento del sistema inmunitario se encuentra la persistencia de un estado pro-inflamatorio. Debido a esta asociación entre la edad avanzada y la inflamación, Claudio Franceschi acuñó el término "envejecimiento inflamatorio" en el año 2000, para describir un estado inflamatorio constante y de bajo grado caracterizado por la producción de mediadores inflamatorios por encima de la concentración basal (32). Los niveles elevados de factores pro-inflamatorios en los ancianos pueden tener consecuencias locales y sistémicas, ninguna de las cuales es beneficiosa para el hospedador. Algunos consideran que este aumento en los niveles circulantes de citocinas pro-inflamatorias y otros factores, es un elemento determinante en el desarrollo y mantenimiento de la inmunosenescencia (32,33) y contribuye al desarrollo de enfermedades crónicas del pulmón y otros órganos (34,35).

En los ancianos, las células inmunitarias innatas se encuentran en un estado de activación sostenida. El aumento de la actividad pro-inflamatoria por parte de estas células, especialmente monocitos/macrófagos, es un estado de alerta e hiperreactividad constante. Paradójicamente en la edad avanzada, mientras que algunas funciones inmunitarias disminuyen, otras aumentan (32,34,36).

Cuando SARS-CoV-2 infecta las células alveolares en los adultos mayores, en muchos casos las respuestas inmunitarias pro-inflamatorias se vuelven activas, vigorosas e incontrolables. Adicionalmente, las respuestas anti-inflamatorias deterioradas en estos pacientes, pueden correlacionarse con una mayor actividad pro-inflamatoria (37). Por lo tanto, se ha sugerido, que algunos adultos mayores con infección grave por COVID-19 no pueden "apagar" su respuesta pro-inflamatoria. Estos pacientes rápidamente pueden entrar en un estado de shock que implica hiperactivación del sistema inmunitario e hipercoagulación en vasos sanguíneos pequeños (38,39). Esta cascada de señalización inflamatoria rápida e incontrolada ocurre típicamente en las últimas etapas de la infección y es conocida como una "tormenta de citocinas", esto exacerba la disnea, la hipoxia y desencadena una intensa reacción inflamatoria en los principales tejidos como los pulmones, los riñones, el corazón, el hígado y el cerebro (40).

En este contexto, los resultados de las autopsias de sujetos de edad avanzada han revelado atrofia y necrosis del bazo, necrosis de los ganglios linfáticos, hemorragia en el riñón, hepatomegalia y degeneración de las neuronas en el sistema nervioso central. El número de células inmunitarias también cambió en la infección por SARS-

CoV-2 (41,42). De hecho, en pacientes con infección grave, pero no en pacientes con infección leve, la linfopenia es una característica común, con un número significativamente reducido de células T CD4+, células T CD8+, células B y células NK (31).

El desencadenante inicial de la tormenta de citocinas aún no se conoce, pero probablemente implique la detección por parte del sistema inmunitario de una gran cantidad de antígenos virales liberados por células moribundas. Tampoco está claro por qué las personas mayores son particularmente propensas a las tormentas de citocinas. Como se mencionó previamente, el envejecimiento está relacionado con niveles sistémicos elevados de citocinas pro-inflamatorias, incluidas IL-6, IL-8, TNF- α , IL-13, IFN- γ , así como proteínas de fase aguda. Además de la tormenta de citocinas, las partículas virales de SARS-CoV-2 también pueden inducir directamente disfunciones en múltiples órganos debido al efecto citopático del virus (41,43). No está claro si la tormenta de citocinas, los efectos directos del virus o los efectos sinérgicos de ambos, contribuyen a las múltiples fallas orgánicas en pacientes con COVID-19 grave (44).

Varios estudios han descrito, que la mayoría de los pacientes con COVID-19 grave exhiben concentraciones séricas marcadamente aumentadas de citocinas pro-inflamatorias, que incluyen; IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, IL-33, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1a y proteína C reactiva (PCR) (1,45,46).

En consecuencia, parece que una mayor generación de marcadores pro-inflamatorios y el "envejecimiento inflamatorio" tienen un papel fundamental en el proceso de tormenta de citoquinas en casos graves de COVID-19 y mayor riesgo de mortalidad (39,47,48).

Zhou y colaboradores describieron el curso clínico y los factores de riesgo en adultos mayores con COVID 19 en Wuham, China. La mitad de los pacientes hospitalizados tenía una comorbilidad: hipertensión 30%; diabetes 19%; y enfermedad coronaria 8% (23). La tasa de letalidad fue elevada entre los pacientes con comorbilidades preexistentes: enfermedades cardiovasculares 10,5%; diabetes 7,3%; enfermedad respiratoria crónica 6,3%; hipertensión 6,0% y cáncer 5,6% (49). Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 y con diabetes tenían niveles más altos de IL-6, IL-8 y TNF α en sangre periférica en comparación con los pacientes sin diabetes (50). En tal sentido, es importante destacar que las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y la diabetes también son consideradas enfermedades relacionadas con el envejecimiento y están asociados con un estado inflamatorio crónico (51).

La edad avanzada también se asocia con un pico de carga viral más alto en la nasofaringe, lo que sugiere que el virus podría replicarse a tasas más altas en los adultos mayores, o más probablemente que su sistema inmunitario no es lo suficientemente eficiente para limitar la infección (52-54). La diferencia en la expresión de la molécula ECA-2 entre adultos jóvenes y ancianos podría contribuir a cargas virales más altas en adultos mayores,

aunque existen discrepancias al respecto. Mientras que un estudio sugiere que la expresión de ECA-2 en el pulmón aumenta con la edad (52), otro indica que no Existe diferencia significativa en la expresión de esta proteína entre adultos jóvenes y mayores (55).

Uno de cada dos casos fatales de COVID-19 experimenta una tormenta de citocinas, el 82% de los cuales tiene más de 60 años (56). Aunque puede haber muchos desencadenantes simultáneos de la tormenta, las evidencias indican que la inflamación es un factor importante (57,58). Por ejemplo, en los roedores, la inflamación aumenta el riesgo de síndrome de tormenta de citocinas (59) y, en humanos, la edad se correlaciona con niveles circulantes basales más altos de citocinas pro-inflamatorias (60,61).

Un elemento central que podría ayudar a explicar la predisposición a las tormentas de citocinas es el inflammasoma NLRP3. Durante el envejecimiento, hay un aumento constante de la abundancia y la actividad de NLRP3 en las células inmunitarias, incluidos los macrófagos alveolares los cuales, tras la estimulación crónica, contribuyen a la fibrosis pulmonar (62).

En las personas mayores, NLRP3 puede estar preparado para la hiperactivación por los antígenos del SARS-CoV-2. La actividad de NLRP3 está bajo el control directo de la sirtu na 2 (SIRT2), un miembro de la familia de las desacetilasas de las sirtu nas dependientes de NAD⁺ (SIRT1-7) (63). Durante el envejecimiento, los niveles de NAD⁺ disminuyen, lo que reduce la actividad de las sirtu nas (64). Los ratones viejos, especialmente los deficientes en SIRT2, tienen una tolerancia disminuida a la glucosa y una mayor resistencia a la insulina y al desarrollo de un estado pro-inflamatorio (65). En los ancianos, esta disminución, podría ser exacerbada por SARS-CoV-2 y promover la hiperactivación de NLRP3 desencadenando tormentas de citocinas en pacientes con COVID-19 (66).

Existen múltiples teorías sobre el origen y la perpetuación de la inflamación por envejecimiento. Algunos investigadores sugieren que el aumento del estrés oxidativo, el daño del ADN y el daño mitocondrial, inducen cambios celulares detectados por células inmunitarias, estas alteraciones denominadas como patrones de reconocimiento de daño celular o DAMPs, estimulan a los leucocitos y a otras células a secretar citocinas pro-inflamatorias (67).

Por otra parte, se ha descrito que las células senescentes tienen un fenotipo secretor asociado a la senescencia (FSAS) y secretan altos niveles de mediadores inflamatorios como IL-6, IL-1 , TNF  y otras moléculas (IL-18, IL-8, CCL2, CCL11), factores de crecimiento y proteasas (34,67,68). El FSAS es una característica de las células senescentes con crecimiento celular detenido y resistencia a la apoptosis. A nivel cromosómico, una de las principales causas de agotamiento inmunitario es el acortamiento de los telómeros en las células T CD8⁺ de memoria específicas, esto induce la senescencia celular y promueve un estado de detención del ciclo celular e hiperinflamación que evita la expansión clonal tras la

reinfección (69). También puede ser expresada por células T CD4⁺ senescentes, lo que permite asociar la inflamación con la inmunosenescencia (70,71).

Una teoría complementaria y más reciente sobre el inicio del envejecimiento inflamatorio está emergiendo y ganando apoyo en la literatura. Esta teoría gira en torno a los cambios en la permeabilidad intestinal que permite que las bacterias y los productos bacterianos (por ejemplo, endotoxinas y peptidoglicano) se trasladen al sistema linfático y finalmente al torrente sanguíneo donde pueden desencadenar una inflamación sistémica sostenida y de baja intensidad en los ancianos. Los cambios en el intestino envejecido incluyen: disbiosis de la microbiota intestinal en modelos animales de envejecimiento y en humanos de edad avanzada (72-75) y la disminución de la integridad de la barrera de las células epiteliales intestinales tanto en ratones como en humanos (76-78) (Figura 1).

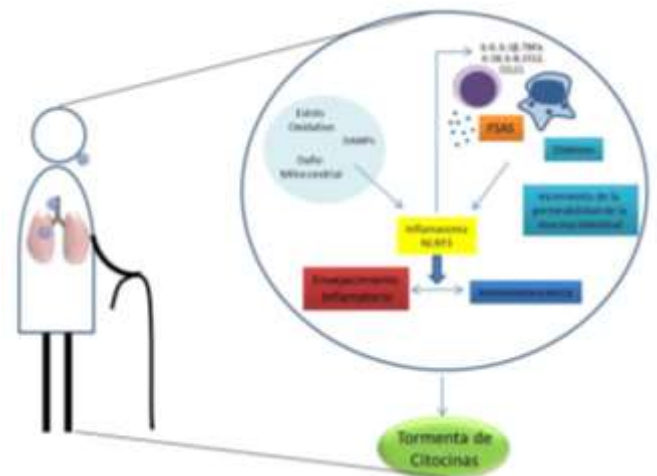


Figura1. Envejecimiento inflamatorio e inmunosenescencia en adultos mayores infectados con SARS-CoV-2

Con el avance de la edad, el sistema inmunitario parece mantener una condición de inflamación leve y sostenida (envejecimiento inflamatorio). Esto puede ser inducido por fenómenos como el estrés oxidativo, daño mitocondrial y la generación de DAMPs que activan el inflammasoma NLRP3. Una estimulación antigénica constante probablemente debido a disbiosis o a un aumento en la permeabilidad de la mucosa intestinal, también puede contribuir al envejecimiento inflamatorio. Adicionalmente, la regulación por moléculas antiinflamatorias no existe en algunos adultos mayores y esta inflamación crónica se vuelve perjudicial. La respuesta inmunitaria disminuye con el envejecimiento: producción reducida de células B y T en la médula  sea y el timo, función disminuida de linfocitos maduros en tejidos linfoides secundarios, función alterada de las células B y comunicación comprometida entre la inmunidad innata y adaptativa son en conjunto una serie de cambios relacionados con la edad que afectan al sistema

inmunitario y se denominan "inmunosenescencia". Las células senescentes tienen un fenotipo secretor asociado a la senescencia (FSAS) y secretan altos niveles de mediadores inflamatorios como IL-6, IL-1  , TNF   y otras moléculas. Tanto el envejecimiento inflamatorio como la inmunosenescencia son dos fenómenos que se promueven y refuerzan mutuamente. Por lo tanto, la estimulación con agentes patógenos como la infección por SARS-CoV-2, puede aumentar exageradamente la amplitud de la respuesta inmunitaria. En los adultos mayores esto puede favorecer la inducción de la tormenta de citocinas y la muerte en casos graves y críticos de infección por COVID-19.

Reflexiones y Perspectivas

Est   claramente establecido que la mortalidad por SARS-CoV-2 es superior en las personas mayores y con comorbilidades asociadas. Frente a esto cabe la pregunta   Cu  l es la relación causa-efecto entre la edad y la letalidad de COVID-19?   Los pacientes mueren por enfermedades relacionadas con la edad, complicadas por COVID-19? o, en contraste   estas enfermedades hacen que la infección por COVID-19 sea letal? Desde nuestra perspectiva ambos escenarios tienen lugar hasta cierto punto. Tanto las enfermedades relacionadas con la edad como la vulnerabilidad a COVID-19 son el resultado de la misma causa subyacente.

Se ha sugerido que, durante el envejecimiento, la inmunosenescencia y el denominado envejecimiento inflamatorio se sitúen en el origen del desarrollo de muchas enfermedades en las personas mayores. Los resultados de un estado pro-inflamatorio persistente, con baja y constante producción de mediadores inflamatorios, y la inmunosenescencia se caracterizan por una pérdida en las funciones inmunitarias adaptativas. La inmunosenescencia y la inflamación que ocurren en algunos adultos mayores, podrían ser condiciones predisponentes que sostienen los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 escapa a la vigilancia inmunológica y conduce a una COVID-19 grave. Por lo tanto, surge la necesidad de encontrar tratamientos que estimulen las respuestas inmunitarias adecuadas, controlen el estado pro-inflamatorio y ayuden a neutralizar la infección en estos pacientes.

Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran no presentar conflictos de relaciones y actividades.

Referencias Bibliográficas

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext) DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID [31986264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/) PMCID [PMC7159299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7159299/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. marzo de 2020;579(7798):270-3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7> DOI: [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7) PMID [32015507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/) PMCID [PMC7095418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7095418/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* [Internet]. 2020;5(4):536-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z> DOI: [10.1038/s41564-020-0695-z](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z) PMID [32123347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32123347/) PMCID [PMC7095448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7095448/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [citado 25 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
- Phan LT, Nguyen T V, Luong QC, Nguyen T V, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med* [Internet]. febrero de 2020;382(9):872-4. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001272> DOI: [10.1056/NEJMc2001272](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001272) PMID [31991079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31991079/) PMCID [PMC7121428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7121428/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 15 de febrero de 2020;395(10223):514-23. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9) DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9) PMID [31986261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986261/) PMCID [PMC7159286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7159286/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. marzo de 2020;382(16):1564-7. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973?url_v=er=739-88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20pubmed DOI: [10.1056/NEJMc2004973](https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973) PMID [32182409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182409/) PMCID [PMC7121658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7121658/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
- Desai AN, Patel P. Stopping the Spread of COVID-19. *JAMA* [Internet]. 21 de abril de 2020;323(15):1516. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4269> DOI: [10.1001/jama.2020.4269](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4269) PMID [32196079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196079/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Hertler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 16 de abril de 2020;181(2):271-280.e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052> DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052) PMID [32142651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/) PMCID [PMC7102627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7102627/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
- Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020;21:22-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716520300503> DOI: [10.1016/j.igmr.2020.02.021](https://doi.org/10.1016/j.igmr.2020.02.021) PMID [32156648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32156648/)


- PMCID [PMC7102618](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
11. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* [Internet]. 2020;14(2):185-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0> DOI: [10.1007/s11684-020-0754-0](https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0) PMID [32170560](#) PMCID: [PMC7088738](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 12. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* [Internet]. 2020;35(5):1545-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w> DOI: [10.1007/s11606-020-05762-w](https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w) PMID [32133578](#) PMCID [PMC7088708](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 13. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;109:102433. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841120300469> DOI: [10.1016/j.jaut.2020.102433](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433) PMID [32113704](#) PMCID [PMC7127067](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 14. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* [Internet]. 1 de junio de 2020;220:1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007> DOI: [10.1016/j.trsl.2020.04.007](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007) PMID [32299776](#) PMCID [PMC7158248](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585) PMID [32031570](#) PMCID [PMC7042881](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 16. Chinnadurai R, Ogedengbe O, Agarwal P, Money-Coomes S, Abdurrahman AZ, Mohammed S, et al. Older age and frailty are the chief predictors of mortality in COVID-19 patients admitted to an acute medical unit in a secondary care setting- a cohort study. *BMC Geriatr* [Internet]. 2020;20(1):409. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01803-5> DOI: [10.1186/s12877-020-01803-5](https://doi.org/10.1186/s12877-020-01803-5) PMID [33066750](#) PMCID [PMC7563906](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 17. Santessmasses D, Castro JP, Zenin AA, Shindyapina A V, Gerashchenko M V, Zhang B, et al. COVID-19 is an emergent disease of aging. *Aging Cell* [Internet]. octubre de 2020;19:e13230. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acer.13230> DOI: [10.1111/acer.13230](https://doi.org/10.1111/acer.13230) PMID [33006233](#) PMCID [PMC7576244](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 18. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience* [Internet]. 2020;42(2):505-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0> DOI: [10.1007/s11357-020-00186-0](https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0) PMID [32274617](#) PMCID [PMC7145538](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 19. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* [Internet]. 23 de marzo de 2020;323(18):1775-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683> DOI: [10.1001/jama.2020.4683](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683) PMID [32203977](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 20. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(5):846-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x> DOI: [10.1007/s00134-020-05991-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x) PMID [32125452](#) PMCID: [PMC7080116](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 21. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1 de mayo de 2020;68(5):926-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgs.16472> DOI: [10.1111/jgs.16472](https://doi.org/10.1111/jgs.16472) PMID [32255507](#) PMCID [PMC7262251](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 22. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(4):506-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7> DOI: [10.1038/s41591-020-0822-7](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7) PMID [32284616](#) PMCID [PMC7094929](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 23. 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* [Internet]. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) PMID [32171076](#) PMCID [PMC7270627](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 24. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* [Internet]. 1 de abril de 2020;92(4):441-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25689> DOI: [10.1002/jmv.25689](https://doi.org/10.1002/jmv.25689) PMID [31994742](#) PMCID [PMC7167192](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 25. Pinti M, Appay V, Campisi J, Frasca D, F  l  p T, Sauce D, et al. Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol* [Internet]. 1 de octubre de 2016;46(10):2286-301. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/eji.201546178> DOI: [10.1002/eji.201546178](https://doi.org/10.1002/eji.201546178) PMID [27595500](#) PMCID [PMC5156481](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 26. Ciabattini A, Nardini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medaglini D. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging. *Semin Immunol* [Internet]. 2018;40:83-94. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532318300678> DOI: [10.1016/j.smim.2018.10.010](https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.10.010) PMID [30501873](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 27. Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol* [Internet]. 2018;19(1):10-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41590-017-0006-x> DOI: [10.1038/s41590-017-0006-x](https://doi.org/10.1038/s41590-017-0006-x) PMID [29242543](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
 28. López-Ot  n C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell* [Internet]. 6 de junio de 2013;153(6):1194-217. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039> DOI: [10.1016/j.cell.2013.05.039](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039) PMID [23746838](#) PMCID [PMC3836174](#) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)

29. Frasca D, Blomberg BB. Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. *Biogerontology* [Internet]. 2016;17(1):7-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9578-8> DOI: [10.1007/s10522-015-9578-8](https://doi.org/10.1007/s10522-015-9578-8) PMID [25921609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25921609/) PMCID [PMC4626429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4626429/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
30. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2013;13(12):875-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri3547> DOI: [10.1038/nri3547](https://doi.org/10.1038/nri3547) PMID [24157572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157572/) PMCID [PMC4096436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4096436/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
31. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* [Internet]. 2020;214:108393. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661620301984> DOI: [10.1016/j.clim.2020.108393](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393) PMID [32222466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222466/) PMCID [PMC7102614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7102614/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
32. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1 de junio de 2000;908(1):244-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x> DOI: [10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x) PMID [10911963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911963/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
33. Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: Effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol* [Internet]. 2012;24(5):331-41. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532312000474> DOI: [10.1016/j.smim.2012.04.008](https://doi.org/10.1016/j.smim.2012.04.008) PMID [22560929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22560929/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
34. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *Journals Gerontol Ser A* [Internet]. 1 de junio de 2014;69(Suppl_1):S4-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057> DOI: [10.1093/gerona/glu057](https://doi.org/10.1093/gerona/glu057) PMID [24833586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24833586/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
35. Hearps AC, Martin GE, Angelovich TA, Cheng W-J, Maisa A, Landay AL, et al. Aging is associated with chronic innate immune activation and dysregulation of monocyte phenotype and function. *Aging Cell* [Internet]. 1 de octubre de 2012;11(5):867-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00851.x> DOI: [10.1111/j.1474-9726.2012.00851.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00851.x) PMID [22708967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22708967/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
36. Fulop T, Dupuis G, Baehl S, Le Page A, Bourgade K, Frost E, et al. From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation. *Biogerontology* [Internet]. 2016;17(1):147-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9615-7> DOI: [10.1007/s10522-015-9615-7](https://doi.org/10.1007/s10522-015-9615-7) PMID [26472173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472173/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
37. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(5):269-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3> DOI: [10.1038/s41577-020-0308-3](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3) PMID [32273594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273594/) PMCID [PMC7143200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7143200/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
38. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* [Internet]. 2020;11:827. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.00827> DOI: [10.3389/fimmu.2020.00827](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827) PMID [32425950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425950/) PMCID [PMC7205903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7205903/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
39. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* [Internet]. 1 de julio de 2020;95(7):834-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25829> DOI: [10.1002/ajh.25829](https://doi.org/10.1002/ajh.25829) PMID [32282949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282949/) PMCID [PMC7262337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7262337/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
40. Weaver LK, Behrens EM. Weathering the Storm: Improving Therapeutic Interventions for Cytokine Storm Syndromes by Targeting Disease Pathogenesis. *Curr Treat Options Rheumatol* [Internet]. 2017;3(1):33-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40674-017-0059-x> DOI: [10.1007/s40674-017-0059-x](https://doi.org/10.1007/s40674-017-0059-x) PMID [28944163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944163/) PMCID [PMC5606329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5606329/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
41. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* [Internet]. 9 de mayo de 2020;395(10235):1517-20. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X) DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X) PMID [32311318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311318/) PMCID [PMC7164875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7164875/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
42. Park MD. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(6):351. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0317-2> DOI: [10.1038/s41577-020-0317-2](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0317-2) PMID [32303696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303696/) PMCID [PMC7186930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7186930/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
43. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. febrero de 2020;382(8):727-33. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017) PMID [31978945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/) PMCID [PMC7092803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7092803/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
44. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(6):363-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8> DOI: [10.1038/s41577-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8) PMID [32346093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346093/) PMCID [PMC7187672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7187672/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
45. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(5):271-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0312-7> DOI: [10.1038/s41577-020-0312-7](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0312-7) PMID [32296135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296135/) PMCID [PMC7186927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7186927/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
46. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020;5(1):33. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4> DOI: [10.1038/s41392-020-0148-4](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4) PMID [32296069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296069/) PMCID [PMC7100419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7100419/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
47. Xia S, Zhang X, Zheng S, Khanabdalil R, Kalionis B, Wu J, et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J Immunol Res* [Internet]. 2016;2016:8426874.

- Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2016/8426874> DOI: 10.1155/2016/8426874 PMID 27493973 PMCID: [PMC4963991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4963991/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
48. Koelman L, Pivovarov-Ramich O, Pfeiffer AFH, Grune T, Aleksandrova K. Cytokines for evaluation of chronic inflammatory status in ageing research: reliability and phenotypic characterisation. *Immun Ageing* [Internet]. 2019;16(1):11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0151-1> DOI: 10.1186/s12979-019-0151-1 PMID 31139232 PMCID [PMC6530020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6530020/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 49. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> DOI: 10.1001/jama.2020.2648 PMID 32091533 [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 50. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 1 de abril de 2020;8(1):e001343. Disponible en: <http://drc.bmj.com/content/8/1/e001343.abstract> DOI: 10.1136/bmidrc-2020-001343 PMID 32345579 PMCID [PMC7222577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7222577/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 51. Jaul E, Barron J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population. *Front Public Heal* [Internet]. 2017;5:335. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2017.00335> DOI: 10.3389/fpubh.2017.00335 PMID 29312916 PMCID [PMC5732407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5732407/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 52. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 de mayo de 2020;20(5):515-6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30235-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235-8) DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30235-8 PMID 32213336 PMCID [PMC7156233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7156233/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 53. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 de mayo de 2020;20(5):565-74. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1) DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1 PMID 32213337 PMCID [PMC7158907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7158907/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 54. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 de abril de 2020;20(4):411-2. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4) DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4 PMID 32105638 PMCID [PMC7128099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7128099/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 55. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2020;9(1):45. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x> DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x PMID 32345362 PMCID [PMC7186534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7186534/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 56. Paranjpe I, Russak A, De Freitas JK, Lala A, Miotto R, Vaid A, et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. *medRxiv* [Internet]. 1 de enero de 2020;2020.04.19.20062117. [Preprint] Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/26/2020.04.19.20062117.abstract> DOI: 10.1101/2020.04.19.20062117 PMID 32511655 PMCID [PMC72727011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC72727011/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 57. Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, Otsu R, Shimizu H, Rakugi H, et al. Source of Chronic Inflammation in Aging. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2018;5:12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2018.00012> DOI: 10.3389/fcvm.2018.00012 PMID 29564335 PMCID [PMC5850851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5850851/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 58. Buford TW, Carter CS, VanDerPol WJ, Chen D, Lefkowitz EJ, Eipers P, et al. Composition and richness of the serum microbiome differ by age and link to systemic inflammation. *GeroScience* [Internet]. 2018;40(3):257-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11357-018-0026-y> DOI: 10.1007/s11357-018-0026-y PMID 29869736 PMCID [PMC6060185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6060185/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 59. Mirsoian A, Bouchlaka MN, Sckisel GD, Chen M, Pai C-CS, Maverakis E, et al. Adiposity induces lethal cytokine storm after systemic administration of stimulatory immunotherapy regimens in aged mice. *J Exp Med* [Internet]. 3 de noviembre de 2014;211(12):2373-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1084/jem.20140116> DOI: 10.1084/jem.20140116 PMID 25366964 PMCID [PMC4235633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4235633/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 60. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* [Internet]. 2004;39(5):687-99. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556504000531> DOI: 10.1016/j.exger.2004.01.009 PMID 15130663 [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 61. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol* [Internet]. 2018;9:586. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.00586> DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586 PMID 29686666 PMCID [PMC5900450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5900450/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 62. Stout-Delgado HW, Cho SJ, Chu SG, Mitzel DN, Villalba J, El-Chemaly S, et al. Age-Dependent Susceptibility to Pulmonary Fibrosis Is Associated with NLRP3 Inflammasome Activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2 de marzo de 2016;55(2):252-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0222OC> DOI: 10.1165/rcmb.2015-0222OC PMID 26933834 PMCID [PMC4979364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4979364/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 63. He M, Chiang H-H, Luo H, Zheng Z, Qiao Q, Wang L, et al. An Acetylation Switch of the NLRP3 Inflammasome Regulates Aging-Associated Chronic Inflammation and Insulin Resistance. *Cell Metab* [Internet]. 3 de marzo de 2020;31(3):580-591.e5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.01.009> DOI: 10.1016/j.cmet.2020.01.009 PMID 32032542 [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 64. Massud  H, Grant R, Braidy N, Guest J, Farnsworth B, Guillemin GJ. Age-Associated Changes In Oxidative Stress and NAD+ Metabolism In Human Tissue. *PLoS One* [Internet]. 27 de julio de 2012;7(7):e42357. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042357> DOI: 10.1371/journal.pone.0042357 PMID 22848760 PMCID [PMC3407129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3407129/) [Google Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) [Microsoft Académico](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
 65. Lantier L, Williams AS, Hughey CC, Bracy DP, James FD, Ansari MA, et al. SIRT2 knockout exacerbates insulin

- resistance in high fat-fed mice. PLoS One [Internet]. 11 de diciembre de 2018;13(12):e0208634. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208634> DOI: [10.1371/journal.pone.0208634](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208634) PMID [30533032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30533032/) PMCID [PMC6289500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6289500/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
66. Kouhpayeh S, Shariati L, Boshtam M, Rahimmanesh I, Mirian M, Zeinalian M, et al. The Molecular Story of COVID-19; NAD+ Depletion Addresses All Questions in this Infection. Preprints.org [Internet]. 23 de marzo de 2020. [Preprint] Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0346/v1#> DOI: [10.20944/preprints202003.0346.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202003.0346.v1) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
67. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2018;14(10):576-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4> DOI: [10.1038/s41574-018-0059-4](https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4) PMID [30046148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046148/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
68. Schmeer C, Kretz A, Wengerodt D, Stojiljkovic M, Witte OW. Dissecting Aging and Senescence-Current Concepts and Open Lessons. Cells [Internet]. 15 de noviembre de 2019;8(11):1446. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/11/1446> DOI: [10.3390/cells8111446](https://doi.org/10.3390/cells8111446) PMID [31731770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731770/) PMCID [PMC6912776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6912776/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
69. Bellon M, Nicot C. Telomere dynamics in immune senescence and exhaustion triggered by chronic viral infection Viruses [Internet]. 05 de octubre de 2017;9(10):289. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1999-4915/9/10/289> DOI: [10.3390/v9100289](https://doi.org/10.3390/v9100289) PMID [28981470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28981470/) PMCID [PMC5691640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5691640/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
70. Fukushima Y, Minato N, Hattori M. The impact of senescence-associated T cells on immunosenescence and age-related disorders. Inflamm Regen [Internet]. 2018;38(1):24. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0082-9> DOI: [10.1186/s41232-018-0082-9](https://doi.org/10.1186/s41232-018-0082-9) PMID [30603051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30603051/) PMCID [PMC6304761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6304761/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
71. Callender LA, Carroll EC, Beal RWJ, Chambers ES, Nourshargh S, Akbar AN, et al. Human CD8+ EMRA T cells display a senescence-associated secretory phenotype regulated by p38 MAPK. Aging Cell [Internet]. 1 de febrero de 2018;17(1):e12675. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/acer.12675> DOI: [10.1111/acer.12675](https://doi.org/10.1111/acer.12675) PMID [29024417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024417/) PMCID [PMC5770853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5770853/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
72. Kim K-A, Jeong J-J, Yoo S-Y, Kim D-H. Gut microbiota lipopolysaccharide accelerates inflamm-aging in mice. BMC Microbiol [Internet]. 2016;16(1):9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0625-7> DOI: [10.1186/s12866-016-0625-7](https://doi.org/10.1186/s12866-016-0625-7) PMID [26772806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26772806/) PMCID [PMC4715324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4715324/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
73. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 15 de marzo de 2011;108(Supplement 1):4586-91. Disponible en: http://www.pnas.org/content/108/Supplement_1/4586.abstract DOI: [10.1073/pnas.1000097107](https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107) PMID [20571116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20571116/) PMCID [PMC3063589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3063589/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
74. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature [Internet]. 2012;488(7410):178-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature11319> DOI: [10.1038/nature11319](https://doi.org/10.1038/nature11319) PMID [22797518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797518/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
75. Langille MGI, Meehan CJ, Koenig JE, Dhanani AS, Rose RA, Howlett SE, et al. Microbial shifts in the aging mouse gut. Microbiome [Internet]. 2014;2(1):50. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40168-014-0050-9> DOI: [10.1186/s40168-014-0050-9](https://doi.org/10.1186/s40168-014-0050-9) PMID [25520805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25520805/) PMCID: [PMC4269096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4269096/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
76. Mabbott NA, Kobayashi A, Sehgal A, Bradford BM, Pattison M, Donaldson DS. Aging and the mucosal immune system in the intestine. Biogerontology [Internet]. 2015;16(2):133-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9498-z> DOI: [10.1007/s10522-014-9498-z](https://doi.org/10.1007/s10522-014-9498-z) PMID [24705962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24705962/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
77. Mabbott NA. A breakdown in communication? Understanding the effects of aging on the human small intestine epithelium. Clin Sci [Internet]. 3 de julio de 2015;129(7):529-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/CS20150364> DOI: [10.1042/CS20150364](https://doi.org/10.1042/CS20150364) PMID [26186738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26186738/) PMCID [PMC4613503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4613503/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)
78. Valentini L, Ramminger S, Haas V, Postrach E, Werich M, Fischer A, et al. Small intestinal permeability in older adults. Physiol Rep [Internet]. 2014;2(4):e00281. Disponible en: <https://doi.org/10.14814/phy2.281> DOI: [10.14814/phy2.281](https://doi.org/10.14814/phy2.281) PMID [24771689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24771689/) PMCID [PMC4001874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4001874/) [Google Académico](#) [Microsoft Académico](#)

Autores:

Correspondencia: Pedreáñez-Santana, Adriana Beatriz. <https://orcid.org/0000-0002-3937-0469>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Cátedra de Inmunología. Maracaibo-Zulia. Venezuela. Dirección Postal: Cátedra de Inmunología. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Calle 65 con final de Avenida 19. Edificio Multidisciplinario. Universidad del Zulia. Maracaibo-Zulia. Venezuela. Teléfonos: +58-261-7597247, +58-414-6136352. E-mail: apedreanez@gmail.com.  https://www.researchgate.net/profile/Adriana_Pedreanez

Mosquera-Sulbarán, Jesús Alberto. <https://orcid.org/0000-0002-1496-5511>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette". Maracaibo-Zulia. Venezuela. E-mail: mosquera99ve@yahoo.com

Muñoz-Castelo, Nelson Enrique. <https://orcid.org/0000-0002-6873-0021>. Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba-Chimborazo. Ecuador. E-mail: nemc82@gmail.com

Contribución de los Autores:

PSAB: conceptualización e investigación. **MSJA y MCNE:** redacción-revisión y edición.