

COVID-19: ¿tormenta de citocinas o sepsis viral?

COVID-19: Cytokine storm or viral sepsis?

Miguel Ángel Sosa-Medellín,¹ Rubén Alejandro Ponce-Mendoza,³ José Antonio Luviano-García,² Héctor Edmundo Almanza-Valdez,¹ Héctor Jovanny Maheda-García,¹ Juan Enrique Santos-Macías,¹ José Refugio Tobías-Ortega,¹ Oscar Humberto Cavazos-Obregón,¹ Esteban Enrique Olvera-Carranza,¹ Armando Rodríguez-Segovia,¹ Roxana Vázquez-Ramírez,¹ Laura Garcés-Estrada,¹ Luis Edén Pérez-Pérez¹

Resumen

La infección por el nuevo coronavirus causante del síndrome agudo respiratorio severo (SARS-CoV-2) hizo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara el 30 de enero de 2020 a esta enfermedad infecciosa como la sexta emergencia de salud pública en términos internacionales. La manifestación clínica de esta enfermedad puede variar de acuerdo con diversos factores de los pacientes infectados, puede dividirse en manifestación leve, moderada, grave y crítica. La sepsis se define como una infección capaz de inducir una respuesta desregulada que ocasiona insuficiencia orgánica. La infección por SARS-CoV-2 genera un síndrome inflamatorio parecido a sepsis, por tanto, revisamos el concepto para responder si es que estamos ante un proceso séptico de origen viral.

PALABRAS CLAVE: Viral; sepsis; SARS-CoV-2; tormenta de citocinas.

Abstract

The infection by the new coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) made the World Health Organization (WHO) declare this infectious disease on January 30, 2020, as the sixth public health emergency at the international level. The clinical presentation of this disease can vary according to various factors of the infected patients, it can be divided into mild, moderate, severe and critical presentation. Sepsis is defined as an infection capable of generating a dysregulated response that causes organ failure. The SARS-CoV-2 infection generates an inflammatory syndrome similar to sepsis, therefore, we review the concept to answer if we are facing a septic process of viral origin.

KEYWORDS: Viral; Sepsis; SARS-CoV-2; Cytokine storm.

¹ Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios Especializada en COVID-19.

² Jefe de Cuidados Intensivos Respiratorios Especializada en COVID-19. Hospital Clínica NOVA, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

³ Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Regional núm. 66, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

Recibido: 4 de octubre 2020

Aceptado: 28 de febrero 2021

Correspondencia

Miguel Ángel Sosa Medellín
drmiguelsoa221183@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Sosa-Medellín MA, Ponce-Mendoza RA, Luviano-García JA, Almanza-Valdez HE, Maheda-García HJ, Santos-Macías JE, Tobías-Ortega JR, Cavazos-Obregón OH, Olvera-Carranza EE, Rodríguez-Segovia A, Vázquez-Ramírez R, Garcés-Estrada L, Pérez-Pérez LE. COVID-19: ¿tormenta de citocinas o sepsis viral? Med Int Méx. 2021; 37 (4): 580-585.

ANTECEDENTES

La infección por el nuevo coronavirus causante del síndrome agudo respiratorio severo (SARS-CoV-2) hizo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara el 30 de enero de 2020 a esta enfermedad infecciosa como la sexta emergencia de salud pública a nivel internacional. Desde su aparición en China en diciembre de 2019 se ha extendido por todo el mundo generando problemas en más de 43,000 personas en 28 países diferentes. Al día de hoy según reportes oficiales, el número de infectados es de aproximadamente 21.4 millones de pacientes, con un número de muertes de más de 1,000,000 de personas y de 12.6 millones de personas recuperadas. Entre los países más afectados están: Estados Unidos con más de 5.3 millones de contagios y más de 169,000 fallecidos, seguido de Brasil, India, Rusia, Sudáfrica y México, con más de 517,000 casos.^{1,2}

La manifestación clínica de esta enfermedad puede variar de acuerdo con factores de los pacientes infectados y puede clasificarse en leve, moderada, grave y crítica. La forma leve se manifiesta sin neumonía en los exámenes de imagen pulmonar. La forma moderada se manifiesta con síntomas respiratorios, fiebre y neumonía. La forma grave se manifiesta con disnea, aumento de la frecuencia respiratoria > 30 por minuto, saturación de oxígeno en sangre $< 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ o infiltrados en estudios de imagen en 50% o más del parénquima pulmonar, éstos pueden aparecer en un periodo de incluso 48 horas. Por último, en la fase crítica se encuentra estado de choque, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y disfunción orgánica.^{3,4}

La fisiopatología de esta nueva infección viral puede desencadenar en un estado crítico con insuficiencia circulatoria, así como afectación de varios órganos, lo que hace recordar a los trastornos patológicos generados por una respuesta

séptica. Actualmente el término de tormenta de citocinas (TCS) ha regresado, así como sucedió con la influenza, SARS y MERS; sin embargo, encontramos cierta similitud en la respuesta inflamatoria desregulada en los pacientes con choque séptico y en las expresiones graves de infección por SARS-CoV-2. Por tal motivo, decidimos realizar una revisión del tema para tratar de encontrar respuesta a la pregunta que nos generamos actualmente, que es la siguiente: ¿la infección por SARS-CoV-2 genera tormenta de citocinas o es en realidad un proceso séptico desencadenado por una infección viral? Encontramos importante este concepto porque el objetivo terapéutico y el enfoque de abordaje podrían cambiar entre los profesionales de la salud.

FISIOPATOLOGÍA DE SARS-CoV-2

La enfermedad que ocasiona el SARS-CoV-2 al ingresar al huésped utiliza una glucoproteína llamada Spike para unirse en los pulmones a los receptores ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y así poder infectar a la célula. El genoma del virus es entonces depositado en el citoplasma uniéndose al ribosoma de la célula huésped. El ribosoma del huésped forma una poliproteína larga al traducir el genoma del virus y la poliproteína se divide posteriormente en múltiples proteínas no estructurales. Estas proteínas no estructurales se fusionan y forman un complejo proteínico denominado ARN polimerasa y ésta sintetiza el ARN del virus. Los ribosomas del huésped traducen el material genético en el retículo endoplásmico y las copias de los virus son liberadas.^{5,6}

Una vez liberadas, el virus infecta a otras células, como monocitos, macrófagos y células dendríticas y, como parte de la respuesta inmunológica mediada por su activación, aumenta la producción de interleucina 6 (IL-6). La IL-6 es una interleucina prototípica del proceso

inflamatorio, que actúa sobre dos vías de señalización: *Cis* y *Trans*. En el *Cis*, la IL-6 se acopla a su receptor en la glucoproteína gp130 y una vez generada esta conexión se desencadena la transducción de señales mediada por las cinasas Janus (JAK) y el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3). De estos receptores, la gp130 se genera en otras células, mientras que los receptores IL-6 solo aparecen en células inmunológicas. La activación del *Cis* produce más de un efecto en células del sistema inmunológico, por lo que puede contribuir a la liberación desregulada de citocinas. Por otro lado, en el sistema *Trans*, las concentraciones altas de IL-6 facilitan la unión a la forma soluble del receptor, formando un complejo directo con dímeros de glucoproteína gp130 sobre la superficie de prácticamente cualquier célula. Esto genera que cualquier célula puede activar el sistema de señalización, facilitando, por tanto, el aumento en la liberación de mediadores inflamatorios, lo que ha favorecido el uso del término tormenta de citocinas.⁷

TORMENTA DE CITOCINAS

La tormenta de citocinas es un término que, aunque de uso ubicuo recientemente, carece de una definición operativa estricta. Se refiere a la sobreproducción de sustancias inflamatorias con una amplia gama de actividad biológica a partir de una variedad de tejidos y células, como resultado de un proceso infeccioso y a la pérdida de retroalimentación negativa sobre el sistema inmunológico. A su vez, estas interleucinas inducen retroalimentación positiva sobre otras células inmunológicas y continúan generando reclutamiento de células inmunológicas a los sitios de inflamación-infección, lo que ocasiona en forma exponencial un proceso inflamatorio desregulado, con consiguiente daño orgánico. Las principales citocinas implicadas son interleucinas (IL), interferones (IFN), factor de necrosis tumoral (FNT), factores estimulantes de colo-

nias (FEC), factores de crecimiento (FG). Estas sustancias las podemos dividir en dos grupos: las interleucinas inflamatorias, como: IL-1B, IL-6, IL-12, TNF, IFN- γ y las IL con propiedades antiinflamatorias: IL-4, IL-10, IL-13 y FG-B. La tormenta de citocinas es causa de disfunción orgánica, ya que esta liberación masiva de citocinas facilita la permeabilidad vascular y la extravasación de líquido, participando de manera activa en la fisiopatología de la hipotensión arterial,^{7,8} lo que genera nuestra hipótesis de que un proceso viral origina desregulación inmunológica, ocasionando insuficiencia orgánica, dando como resultado el concepto actual de sepsis, solo que en este caso la fuente es un virus (sepsis viral). **Figura 1**

MECANISMO SÉPTICO Y SIMILITUD A LA TORMENTA DE CITOCINAS

La sepsis es por definición un fenómeno de disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una respuesta desregulada del organismo a una infección, protagonizada por un microorganismo que invade al huésped, generando descontrol inflamatorio que, de perpetuarse, genera lesión a órganos distantes, como los pulmones, el corazón y los riñones, entre otros.

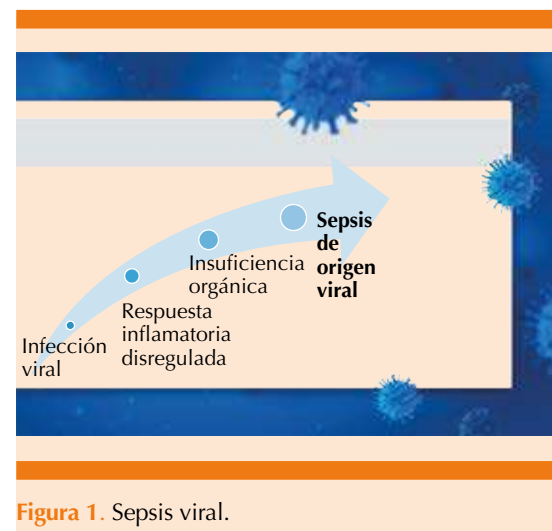


Figura 1. Sepsis viral.

No se requiere invasión sistémica por parte de estos agentes para generar sepsis, incluso ésta puede ser desencadenada desde un sitio anatómico localizado o incluso por la acción de diversas sustancias, partículas o fragmentos de microorganismos, predominantemente bacterias grampositivas o gramnegativas. Una vez que los macrófagos fagocitan a las bacterias implicadas, como parte de la reacción inmunitaria se liberan diversas IL; entre las principales están: FNT o IL-1B, que juegan un papel decisivo en el síndrome de respuesta inflamatoria. Los neutrófilos son estimulados por las interleucinas generadas por los macrófagos, incrementando aún más la respuesta inflamatoria y éstos pueden activarse y provocar lesiones endoteliales, microvasculares, aumento de la permeabilidad vascular, oclusiones capilares e isquemia tisular.

El endotelio desempeña un papel importante en el estado fisiopatológico de un proceso infeccioso y es blanco de acción de muchos de los mediadores inflamatorios que participan en el estado séptico (viral o bacteriano), pudiendo mostrar pérdida de su capacidad y actividad anticoagulante y experimentar cambios moleculares que favorecen el estado protrombótico y aumento de la permeabilidad vascular, favoreciendo estados de hipotensión y choque, características similares de los pacientes con COVID-19 como causa de insuficiencia orgánica. El FNT, la IL-1B y IL-6, entre otras, activan el sistema de coagulación, favoreciendo la agregación plaquetaria y el aumento de los depósitos de fibrina en los capilares, ocasionando isquemia debido a microtrombos. Si este sistema se activa de forma generalizada y sin regulación se inicia una coagulación intravascular diseminada, que se distingue por sangrado debido al aumento del consumo de los factores de coagulación y trombosis.

La sepsis es la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria aguda, esto debido a un foco infeccioso respiratorio (neumonía) que

produce aumento de la permeabilidad vascular y lesión endotelial, lo que origina la expresión más grave de insuficiencia respiratoria llamada SIRA que también ocurre en la infección por SARS-CoV-2.^{9,10,11}

Existe información al respecto sobre la similitud de comportamiento inflamatorio en ambos casos de SIRA tanto de COVID-19 como en el de origen séptico; por ejemplo, los resultados publicados por Wilson y colaboradores que buscaron comparar la respuesta inflamatoria entre ambos, encontrando que las principales citocinas, como: IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-18 y TNF- α , eran similares entre un SIRA por sepsis y en COVID-19.¹²

Otra característica que comparten estas dos afecciones (tormenta de citocinas y sepsis) es, sin duda, el papel de la activación de la óxido nítrico sintasa, que es inducible en macrófagos y otras células durante el evento infeccioso bacteriano y viral, ocasionado mayor liberación de óxido nítrico, con la siguiente vasodilatación y reducción de la presión arterial sistémica con baja respuesta de las células del músculo liso vascular a la estimulación no adrenérgica.¹³

El síndrome hiperferritinémico presente en varias afecciones inflamatorias, como las enfermedades inmunológicas, es un dato que se relaciona con la infección de SARS-CoV-2; sin embargo, esta enfermedad tiene un comportamiento similar en estado séptico y se sabe que, independientemente de su origen, las concentraciones mayores de 3000 ng/mL se asocian con mayor severidad de la enfermedad inflamatoria. La activación macrofágica, una afección rara con elevación de este marcador, no es exclusiva de un cuadro de COVID-19, sino que puede ser desencadenado por cualquier proceso infeccioso, por tanto, este síndrome también está presente en ambas enfermedades.^{14,15}

Secundario a reportes iniciales de características clínicas en los que se observaron concentraciones elevadas de citocinas en pacientes críticamente enfermos por COVID-19, empezó a manejarse la posibilidad de que una respuesta autoamplificada y sin regulación a la infección fuese la causa de las disfunciones orgánicas, con un interés marcado en enfocar la terapia médica a la inmunomodulación, con opciones como esteroides, tocilizumab o ruxolitinib. Sin embargo, hubo varios problemas, uno de los más importantes fue la ausencia de un punto de corte o criterio diagnóstico definido para la intervención inmunomoduladora. Hace poco se publicó información que mide las concentraciones de citocinas en pacientes que padecen COVID-19 crítico, comparándolas con otras enfermedades críticas o en SIRA de otras causas, reportándose concentraciones significativamente más bajas de IL-6, IL-8 y TNF en pacientes con COVID-19 en comparación con el resto de los grupos, lo que de momento desvirtúa la justificación de esta vía de manejo.^{16,17}

CONCEPTO DE SEPSIS VIRAL

Aun cuando la definición de sepsis no excluye las causas virales, el concepto de sepsis viral no es de uso común en áreas médicas, que primordialmente suelen asociar el término con un foco bacteriano. No existe de momento un consenso internacional para la definición y uso de este diagnóstico; sin embargo, debido a las condiciones fisiopatológicas que provoca la infección de un agente viral como SARS-CoV-2, influenza, entre otros, bien podría concluirse que se trata de un estado inflamatorio sistémico desencadenado por una infección viral.¹⁸

Al realizar una búsqueda intencionada (“sepsis viral”) en los últimos 10 años en Pubmed/Medline, solo podemos encontrar 30 referencias, sin hallar una definición propia, tratándose más bien de estudios observacionales o cohortes que refieren un comportamiento similar a la sepsis

clásica, sin una conclusión clara de si esta afección es en realidad una variante de sepsis o un síndrome distinto. Además, podemos observar cartas a editores y revisiones narrativas que carecen de una fuerte metodología como para poder definir este padecimiento.

Hoy día sabemos que la causa más común de choque séptico o sepsis son las infecciones respiratorias (neumonía), además, en estudios de cohorte recientes con pacientes hospitalizados diagnosticados como neumonía de origen viral, el 61% de los enfermos tenía condiciones de sepsis y ausencia de desarrollo en cultivos bacterianos. Este dato es importante si tomamos en cuenta que mundialmente se reportan 100 millones de casos de neumonía viral al año; de acuerdo con estos datos, podríamos sospechar que el porcentaje de mortalidad por sepsis de origen no bacteriano (viral) es mayor al reportado, probablemente la sepsis sea subdiagnosticada u omitida. Esto podría tener relación con los pacientes sépticos en los que no se encuentra crecimiento bacteriano, lo que se reporta en alrededor del 40% de los casos.^{19,20,21}

Por tanto, el concepto de sepsis viral podría definirse tomando en cuenta la definición del tercer consenso de sepsis, como: infección viral que genera una respuesta inflamatoria desregulada acompañada de insuficiencia orgánica (aumento en la escala SOFA de 2 o más puntos). En el momento actual, con un alto número de casos de infección por SARS-CoV-2 y aumento del número de confirmaciones virales por laboratorio, permitiría mayor cantidad de casos que cumplan esta definición.

CONCLUSIONES

La infección por este nuevo coronavirus es causante de una respuesta inflamatoria sistémica, que genera daño a órgano blanco, en este caso en particular al pulmón, pero esta respuesta

sistémica no regulada es capaz de generar insuficiencia multiorgánica y muerte en los enfermos que expresan la enfermedad crítica. Por tanto, el personal de salud debe tener en mente a la sepsis viral porque, al igual que en otros casos, la atención oportuna y adecuada repercutirá en los resultados clínicos de los enfermos.

Medidas como la adecuada reanimación hídrica en el paciente que lo requiera, resolver el estado de hipoperfusión, evitar retrasos en el soporte respiratorio invasivo, y así evitar tiempos prolongados de hipoxemia, que podrían contribuir al desbalance de entrega y consumo de oxígeno, el adecuado control de la fuente con antivirales (asignatura pendiente) deben estar presentes en todos los casos, además de vigilar y tratar las coinfecciones fúngicas y bacterianas que sobrevengan y el resto de las medidas ya bien conocidas que repercuten en el pronóstico de estos enfermos serán parte fundamental para tratar a los pacientes en estado crítico.

REFERENCIAS

- Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
- RTVE Noticias. Coronavirus. El mapa mundial del coronavirus: más de 21,4 millones de casos y más de 766.000 muertos en todo el mundo. <https://www.rtve.es/noticias/20200816/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>.
- Solano A, Solano A, Gamboa C. SARS-CoV-2: la nueva pandemia. *Revista Médica Sinergia* 2020; 5 (7).
- Shang, Y, Pan C, Yang X, Zhong M, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 73. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00689-1>.
- Acter T, Uddin N, Das J, Akhter A, et al. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Science of the Total Environment* 2020; 730: 138996. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138996>.
- López-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Torres-Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl 1): S27-S41.
- Amezcuca L. Anotaciones breves sobre el síndrome de liberación de citocinas y el bloqueo terapéutico de la interleucina-6 en SARS-CoV-2/COVID-19. *Cardiovasc Metab Sci* 2020; 31 (supl 3): s255-s258. <https://dx.doi.org/10.35366/93956>
- Song P, Li W, Xie J, Hou Y, et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica Chimica Acta* 2020; 509: 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.017>
- Rusell J, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin* 2018; 34: 43-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.005>.
- Avilés M, Figueira J, Agrifoglio A, Sánchez M. Bacteriemia, sepsis y shock séptico. *Medicine* 2018; 12 (52): 3066-75.
- Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 (8): 801-10. doi. 10.1001/jama.2016.0287.
- Wilson J, Simpson L, Ferreira A, Rustagi A, et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI Insight* 2020; 5 (17): e140289. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140289>.
- Colantuoni A, Martini R, Caprari P, Ballestri M, et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front Physiol* 2020; 11: 747. doi. 10.3389/fphys.2020.00747.
- Rosario C, Zandman G, Meyron E, D'Cruz D, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine* 2013; 11: 185.
- Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G, La Rosée P, et al. Hyperferritinemia in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2020; 48 (4): 459-465. doi. 10.1097/CCM.0000000000004131.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infection* 2020; 80: 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
- Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020; 395: 1517-20. doi. 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
- Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, et al. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2020; 26: 200038. <https://doi.org/10.1183/16000617.0038-2020>.
- Lin G, McGinley J, Drysdale S, Pollard A. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol* 2018; 9: 2147. doi. 10.3389/fimmu.2018.02147.
- Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Placais L, et al. COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *La Revue de médecine interne* 2020; 41: 375-389. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>.