



## Tormenta de citocinas secundaria a la COVID-19

### *Cytokines Torment associated to COVID-19*

Belén de la Caridad Santiesteban Rodríguez<sup>1</sup> , Frank Miguel Hernández Velázquez<sup>1</sup> ,  
Virgen Leticia Pupo Cruz<sup>1</sup> , Raúl Javier Pizarro Hechavarría<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba

<sup>2</sup>Policlínico Universitario "Alex Urquiola Marrero". Holguín. Cuba.

**Citación:**  
Santiesteban Rodríguez BC, Hernández Velázquez FM, Pupo Cruz VL, Pizarro Hechavarría RJ. Tormenta de citocinas secundaria a la COVID-19. Revdosdic [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso];5(4): e233 [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revdosdic.sld.cu/index.php/revdosdic/article/view/233>



#### Correspondencia a:

Belén Santiesteban Rodríguez,  
belensantiesteban4@gmail.com

**Revisado por:**  
Claudia Amalia Cuevas Rodríguez   
Universidad de Ciencias Médicas de Granma

Fidel Jesús Moreno Cubela   
Universidad de Ciencias Médicas de Granma

**Editora correctora:**  
MSc. Iris María Batista Ramírez   
Universidad de Ciencias Médicas de Granma

#### RESUMEN

**Introducción:** la COVID-19 es la enfermedad causada por un nuevo coronavirus SARS-CoV-2, que fue identificado y caracterizado en enero de 2020 en China. Esta enfermedad se acompaña de una respuesta inflamatoria agresiva con la liberación de una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias, en un evento conocido como tormenta de citoquinas. **Objetivo:** describir la tormenta de citocinas secundaria a la COVID-19. **Métodos:** se realizó una revisión de 29 referencias bibliográficas, para ello se consultaron bases de datos como Elsevier, SciELO, ClinicalKey, Pubmed y Google Académico. Como descriptores se utilizaron: citocinas; coronavirus; infección; infecciones por coronavirus; síndrome respiratorio agudo grave y epidemiología. **Desarrollo:** todo el proceso patológico que comienza con defectos en la actividad citolítica de linfocitos, pasando por el aumento de la acción de los macrófagos y la de todo el sistema inmunitario, resulta en una tormenta de citoquinas. Esta afección potencialmente mortal es una de las principales causas de muerte en pacientes con COVID-19. **Conclusiones:** la infección por COVID-19 se acompaña de una respuesta inflamatoria agresiva con la liberación de una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias, en un evento conocido como "tormenta de citoquinas". Esta puede presentarse con una variedad de síntomas que varían desde leves, parecidos a la gripe, hasta graves que ponen en peligro la vida.

#### ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 is the disease caused by a new coronavirus SARS-CoV-2 that was identified and characterized in January 2020 in China. This condition is accompanied by an aggressive inflammatory response with a huge liberation of pro-inflammatory cytokines. This event is called cytokines torment. **Objective:** to describe cytokines torments associated to COVID-19. **Methods:** a review of 29 bibliographic references was made, consulting articles from Elsevier, SciELO, ClinicalKey, Pubmed and Google Scholar were reviewed, through different databases. Markers cytokines; coronavirus; infection; coronavirus infections; severe acute respiratory syndrome and epidemiology were used as descriptors. **Development:** all pathological process begins with defects in the T-cells activity and increasing activity of the macrophages and activation of all the immune system because cytokines torments. This potentially deadly affection is presented in patients with COVID-19. **Conclusions:** infection for COVID-19 is accompanied by an inflammatory aggressive response with the liberation of a huge amount of proinflammatory cytokines. This is called cytokines torments. This can show up with a variety of symptoms that go from a mild flu to a lifethreading disease.

**Palabras clave:**  
Citocinas; Coronavirus; Infección; Infecciones por Coronavirus; Síndrome Respiratorio Agudo Grave; Epidemiología.

**Key words:**  
Cytokines; Coronavirus; Infection; Coronavirus Infections; Severe Acute Respiratory Syndrome; Epidemiology.

**Recepción:** 2021/07/06  
**Aceptación:** 2022/11/14  
**Publicación:** 2022/12/25



## INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una familia de virus de amplia distribución en la naturaleza, presentes principalmente en los animales. Se puede afirmar que con la aparición de la COVID-19 causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, identificado y caracterizado a finales de 2019 y principios de 2020 en China, en lo que va del siglo XXI, es la tercera enfermedad provocada por coronavirus altamente patógenos que afectan al ser humano, luego del SARS (síndrome respiratorio agudo severo) reportado en el 2002 en China y el MERS (síndrome respiratorio del Medio Oriente) en la península Arábiga en el 2012 <sup>(1)</sup>.

Estudios filogenéticos orientan, aunque no confirman, que el virus pudo haberse originado en murciélagos. Se ha demostrado que este virus, es capaz de entrar en la célula empleando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2 o ACE-2 por sus siglas en inglés), la cual está presente en muchas células humanas pero con gran abundancia en el epitelio ciliado bronquial y en los neumocitos tipo II <sup>(1)</sup>.

El genoma viral es muy estable pues se ha podido secuenciar a partir de 104 cepas aisladas de pacientes entre finales de diciembre y mediados de febrero. Las secuencias poseían un 99,9% de homología, aunque ya es un hecho conocido la identificación de nuevas cepas <sup>(1)</sup>.

Hasta mayo de 2021, se habían informado más de 149,3 millones de casos de la enfermedad en 255 países y territorios en el mundo, así como más de 3.1 millones de fallecidos. Los cinco países con mayor número de infectados son Estados Unidos, India, Brasil, Francia y Rusia, lo que acumula más de 75 millones de casos y representa alrededor del 50 % de todos los casos a nivel mundial <sup>(2)</sup>.

En América, la pandemia por coronavirus inició con la detección del primer caso de esta enfermedad, el 21 de enero de 2020 en los Estados Unidos. Se trataba de un paciente masculino de unos 30 años, originario del estado de Washington que había viajado recientemente a China. Este país se ha convertido en el epicentro de la pandemia en América, seguido muy de cerca por Brasil <sup>(2)</sup>.

En Cuba, los tres primeros casos confirmados, fueron reportados el 11 de marzo de 2020. Los cuales correspondieron a tres turistas de nacionalidad italiana, provenientes de la región de Lombardía. En la etapa pandémica, la provincia con mayor número de casos fue La Habana. En la provincia de Holguín hubo un total de 2799 casos confirmados. Gracias a las medidas tomadas por el Gobierno y a los excelentes servicios de salud de

Cuba se ha logrado contener satisfactoriamente la infección <sup>(3)</sup>. Esta enfermedad se acompaña de una respuesta inflamatoria agresiva con la liberación de una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias, en un evento conocido como "tormenta de citoquinas" (TC). El término apareció luego en 2002 como una descripción del mecanismo de la enfermedad en la pancreatitis <sup>(4)</sup>.

La TC del COVID-19 presenta características similares a una sepsis bacteriana o síndrome hemofagocítico/linfocitosis, lo cual puede ser la explicación del porqué los pacientes que presentan un estado estable o favorable durante varios días sufren repentinamente un notable deterioro cuando entran en el estadio de inmunidad adaptativa <sup>(4)</sup>.

Debido a la alta mortalidad que provoca la tormenta de citoquinas causada por el COVID-19, es necesario profundizar en su fisiopatología, manifestaciones clínicas y posible tratamiento, por lo que se realizó la presente investigación con el objetivo de describir la tormenta de citoquinas secundaria a la COVID-19.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en abril de 2021. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos: Elsevier, SciELO, ClinicalKey, Pubmed y con el motor de búsqueda de Google Académico, se emplearon los términos: Citoquinas; Coronavirus; Infección; Infecciones por Coronavirus; Síndrome Respiratorio Agudo Grave y Epidemiología, en idioma español e inglés. Se seleccionaron 29 referencias con disponibilidad de texto completo.

Las publicaciones encontradas se sometieron a los criterios de inclusión: pertinencia con la temática del estudio, que describieran la tormenta de citoquinas secundaria a la COVID-19, publicadas en el año 2020; ser artículos de revisión, originales, presentaciones de casos, tesis, cartas al editor, editoriales y comentarios breves con disponibilidad de texto completo.

De los artículos seleccionados según el objetivo de la investigación, se evaluaron inicialmente títulos y resúmenes. Aquellos en los que el resumen no arrojó información suficiente para su selección se realizó la lectura del texto completo. De los 68 elementos encontrados, 29 (42,6 %) cumplieron con estos criterios, con los cuales se realizó la presente investigación.

## DESARROLLO

La respuesta inmunitaria del huésped al virus SARS-CoV-2 es hiperactiva, lo que resulta en una reacción inflamatoria excesiva. Varias investigaciones que analizaban perfiles de citoquinas de pacientes con COVID-19 sugirieron que la TC se correlacionaba directamente con lesiones pulmonares, insuficiencia



multiorgánica y pronóstico desfavorable de COVID-19 grave <sup>(5,6)</sup>. Tres de las citoquinas proinflamatorias más importantes de la respuesta inmunitaria innata son IL-1, TNF e IL-6. Los macrófagos tisulares, los mastocitos, las células endoteliales y epiteliales son la principal fuente de estas citoquinas durante la respuesta inmunitaria innata. La TC es el resultado de un aumento agudo repentino en los niveles circulantes de diferentes citoquinas proinflamatorias, en las que se incluyen las anteriores <sup>(8,9)</sup>.

Mediante la regulación de las citoquinas y quimioquinas, los linfocitos convencionales células T y células B se diferencian en células efectoras específicas y se localizan en el sitio de infección. Por ejemplo, las células TCD4 se diferencian en células Th1 y producen IFN- $\gamma$  para activar macrófagos y otros tipos de células debido a la inducción de IL12, lo que desencadena la defensa contra patógenos intracelulares. Al mismo tiempo, el IFN- $\gamma$  puede inducir la transcripción de múltiples quimioquinas <sup>(9,10)</sup>.

Además, IL-6 induce la diferenciación de las células CD8+T en células T citotóxicas, lo que suprimió los virus en el camino de la eliminación del suicidio de células infectadas. El consumo de células T citotóxicas puede ser la causa de la disminución de los linfocitos en la mayoría de los pacientes con COVID-19. Se ha encontrado que linfocitos T son una fuente vital de muchas quimioquinas y expresan múltiples receptores de moléculas <sup>(9)</sup>.

Los neutrófilos y macrófagos se sienten atraídos por la región de la lesión por la influencia de la IL-8 y el MCP-1 quimiotáctico respectivamente, mientras que secretan quimioquinas para reclutar más células y participar en la batalla con patógenos. Ahora se acepta que cada célula puede responder a múltiples quimioquinas con solo expresar un único tipo de receptor. Es esta compleja relación entre las quimioquinas y sus receptores, lo que hace que estas se repongan rápidamente en varios microambientes y la tormenta inflamatoria continúe desarrollándose <sup>(9)</sup>.

Según un informe, las citoquinas proinflamatorias como TNF, IL-6 y quimioquinas CCL3 (MCP-1), CCL5, CCL2 y CXCL10 estaban significativamente reguladas, mientras que el factor antiinflamatorio como IL10 escaseaba en pacientes con SRAS, esto demostró que la falta de factores antiinflamatorios puede causar un desequilibrio en la respuesta inflamatoria y promover la tormenta de citoquinas <sup>(9)</sup>.

La lesión pulmonar aguda (ALI) es una consecuencia común de la tormenta de citoquinas en el tejido pulmonar y la circulación sistémica. Recientemente, la patología pulmonar de la infección por SARS-CoV-2 mostró que los principales cambios del tejido pulmonar fueron: daño alveolar difuso, edema alveolar y

exudado proteico. Además, engrosamiento de las paredes alveolares, descamación evidente de neumocitos y formación de membrana hialina, células gigantes multinucleadas en la cavidad alveolar, infiltración inflamatoria de linfocitos en el mesénquima pulmonar <sup>(9)</sup>.

Los resultados patológicos del paciente confirmaron que el número de células CD4+T y CD8+T en la sangre periférica se redujo, pero se sobreactivaron los efectos proinflamatorios. Las células Th17 aumentaron la concentración de células CCR4+/CCR6+ y las CD8+T incrementaron la producción de gránulos citotóxicos, principalmente perforina y granulinsina que pueden causar daño inmune grave en pacientes <sup>(9)</sup>.

El SRAS (síndrome respiratorio agudo severo) que conduce a niveles bajos de saturación de oxígeno es una de las principales causas de mortalidad en COVID-19. Aunque el mecanismo exacto de SRAS en pacientes con COVID-19 no se entiende completamente, la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias se considera uno de los principales factores contribuyentes <sup>(10)</sup>.

La activación de las vías de coagulación durante la respuesta inmunitaria a la infección da lugar a una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias que conducen a lesiones multiorgánicas. Aunque la función principal de la trombina es promover la formación de coágulos mediante la activación de plaquetas y mediante la conversión de fibrinógeno a fibrina, la trombina también ejerce múltiples efectos celulares y puede aumentar aún más la inflamación a través de receptores reactivados por proteinasa (PAR), principalmente PAR-1 <sup>(10)</sup>.

La generación de trombina está estrechamente controlada por bucles de retroalimentación negativa y anticoagulantes fisiológicos, como antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular y el sistema de proteína C. Durante la TC los tres mecanismos de control pueden verse afectados, con concentraciones de anticoagulantes reducidas debido a la disminución de la producción y el aumento del consumo <sup>(10)</sup>.

Este equilibrio procoagulante-anticoagulante defectuoso predispone al desarrollo de microtrombosis, la coagulación intravascular y la falla multiorgánica, evidenciada en neumonía COVID-19 grave, con concentraciones elevadas de fragmentos de degradación de fibrina (d-dímero), constituye una característica de mal pronóstico y coagulación intravascular diseminada común en pacientes fallecidos.

El hallazgo de un aumento de los niveles de dímero D en pacientes con COVID-19 ha suscitado preguntas sobre la coexistencia



de trombosis venosa exacerbante de la ventilación y algunos estudios han demostrado que las embolias pulmonares son frecuentes. Sin embargo, debido al mayor riesgo de sangrados relacionados con ensayos negativos previos de anticoagulantes endógenos en la sepsis, los médicos podrían ser reacios a ofrecerlo a todos <sup>(11, 12)</sup>.

La acumulación de evidencia sugiere que algunos pacientes con COVID-19 grave, sufren de una TC. Se ha notificado TC en varias infecciones virales, lo que incluye el virus de la gripe H5N1, el virus de la gripe H1N1 y los dos coronavirus altamente relacionados con COVID-19; SARS-CoV y MERS-CoV <sup>(13, 14, 15)</sup>.

### Factores predisponentes para la tormenta de citoquinas secundaria a la infección COVID-19

#### Deterioro del aclaramiento viral

El principal problema de la infección por COVID-19 es el deterioro del aclaramiento viral. Estos virus tienen algunas estrategias para combatir los mecanismos de defensa del huésped. El SARS-CoV y MERS-CoV podían producir vesículas con membranas dobles sin receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) y replicar dentro de estas vesículas. Estas estrategias conducen a una respuesta inmunitaria antiviral deteriorada y al aclaramiento viral <sup>(16)</sup>. Aunque la prueba de PCR es negativa, la presencia de cuerpos de inclusión de virus en células alveolares pulmonares y macrófagos al menos durante 2 semanas todavía apoya la posibilidad de un fallo de aclaramiento del virus.

#### Niveles bajos de interferones de tipo I

Otro factor que contribuye son los bajos niveles de interferones de tipo I, que son de hecho muy importantes en la respuesta antiviral y el aclaramiento viral. Las proteínas celulares que reconocen los ácidos nucleicos virales se median estimulando los interferones durante las infecciones virales. El reconocimiento del ARN viral por proteínas específicas es esencial para la inmunidad antiviral. La deficiencia de estas, causa una tendencia a las infecciones virales en humanos <sup>(17)</sup>.

#### Aumento de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET)

Los neutrófilos pueden matar a los patógenos invasores, no solo a través de la fagocitosis de microbios, la formación de especies reactivas de oxígeno, la desgranulación y la secreción de antimicrobianos, sino también a través de la formación de redes de fibras extracelulares, principalmente compuesto de ADN de neutrófilos que unen y matan patógenos extracelulares mientras minimizan el daño a las células del huésped <sup>(16)</sup>.

Los neutrófilos pueden contribuir a la patogénesis COVID-19 al utilizar estas redes, basado en los hallazgos de la autopsia.

La transferencia de fragmentos de ADN al espacio extracelular puede deberse a la liberación de ADN mitocondrial junto con la interrupción de la membrana plasmática o causada por un proceso conocido como trampas extracelulares de los neutrófilos (NETosis) <sup>(16)</sup>.

Los NETosis es un tipo de muerte celular programada distinta de la apoptosis y la necrosis. El ARN viral y las citoquinas proinflamatorias pueden estimular la formación de NETs y NETosis. Aunque el papel exacto de las NG en la inmunidad antiviral aún no ha sido aclarado todavía, podrían contribuir a la patogénesis COVID-19 <sup>(17)</sup>.

### Mecanismos de tormenta de citoquinas por SRA patógena-CoV-2 infectados

Como fue expuesto anteriormente, se ha demostrado que la ECA-2, es un receptor celular para el SARS-CoV-2. Se han encontrado 21 mutaciones en la región de unión a la glicoproteína SARS-CoV-2, lo que sugiere que el coronavirus evolucionó gradualmente para adaptarse a los huéspedes humanos. Aunque ECA-2 existe en varios tejidos como las arterias coronarias, el endotelio vascular, el epitelio tubular renal, los macrófagos y el epitelio alveolar pulmonar son principalmente atacados lo que explica por qué contribuyen principalmente a la lesión pulmonar aguda <sup>(18, 19)</sup>.

La replicación rápida del virus causa evasión inmune, piroptosis y lisis celular desencadenada por anticuerpos anti-Fc, los cuales desencadenan la liberación de citoquinas proinflamatorias masivas y quimioquinas. Por lo tanto, los síntomas clínicos del paciente COVID-19 exacerbados pueden ser el resultado de una combinación que los efectos citopáticos causados directamente por la infección por el virus y la lesión inmunopatología causada por tormentas violentas de citoquinas.

A partir de los resultados del análisis estructural de modelado molecular de los receptores COVI-2019, el dominio de unión de receptores (RBD) de SARS-CoV-2 tiene una interacción más eficaz con ECA 2 en comparación con SARS-CoV <sup>(19)</sup>.

La unión de la proteína S a ECA 2 es el primer paso para que el virus entre en las células diana, lograda por escisión proteolítica y fusión de las membranas virales y celulares. Se especuló que SARS-CoV-2 también podría causar lesiones en el tejido pulmonar en el mismo mecanismo patógeno <sup>(19)</sup>.

Por un lado, cuando SARS-CoV-2 infecta células alveolares, los dominios transmembrana S1 y ECA 2 se combinan para reducir el nivel de ECA 2, lo que resulta en que el sistema de



angiotensina renina (SRA) se inclina hacia el eje ECA-Ang II <sup>(19)</sup>. Mientras tanto, la producción de Ang II es absoluta o relativamente elevada, lo que causa infiltración de macrófagos e induce el aumento de citoquinas y moléculas de adhesión, además incluye IL-6, proteína quimiotáctica monocitos 1 (MCP-1), molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), selectina E y causa disfunción endotelial <sup>(19)</sup>.

Además de la regulación hacia abajo de ECA 2 reduce los efectos protectores contra la lesión pulmonar aguda, lo que conduce a una mayor permeabilidad capilar y edema pulmonar. En este caso, los pacientes graves pueden morir de insuficiencia respiratoria. Por otro lado, los estudios de experimentos celulares in vitro han demostrado que SARS-CoV induce el desprendimiento del dominio extracelular ECA 2 y promueve la entrada del virus en las células a través de la dependencia de la enzima convertidora TNF--(TECA) <sup>(19)</sup>.

#### Piroptosis celular

La piroptosis es una nueva forma inflamatoria de muerte celular programada, las tormentas de inflamación causadas por la infección por SARS-CoV-2 pueden estar relacionadas <sup>(20)</sup>. Se ha demostrado que la proteína SARS-CoV Viroporin 3a activa NLRP3 (proteína 3 de receptores similares a LANOD) que causa la producción de IL-1. La reducción del recuento celular y el aumento de la IL-1 en suero de los pacientes con COVID-19 pueden indicar la activación de la piroptosis celular.

Cuando los péptidos antimicrobianos (PAM) extracelulares son reconocidos por los receptores proteicos (TRP), se desencadena la activación de la vía de señalización NF-B y la regulación ascendente de componentes relacionados con la inflamación que incluye NLRP3 inactivado, proIL-1 y proIL-18. Posteriormente, el inflamosoma 3 (NLRP3) oligomeriza con el pro-caspase-1 a través de la proteína adaptadora ASC para formar un complejo multiproteína, lo que activa así la caspasa-1 <sup>(21)</sup>.

La caspasa activada-1 recluta e incita a los miembros de la familia gasdermina, a polimerizar como gasdermin D (GSDMD) en la vía aguas abajo, simultáneamente, incita a los precursores de IL-1 e IL-18 formando IL-1 y IL18 activos, que se liberan en el extracelular para reclutar más células inflamatorias para agregar y expandir la respuesta <sup>(21)</sup>.

#### Respuesta retrasada de IFN-o

El interferón (IFN) es una familia central en la inmunidad antiviral innata. Los interferones de tipo I (IFN-o) son esenciales, especialmente para la respuesta inmunitaria innata contra virus e infecciones microbianas. La unión del receptor de

dimer de interferón y dimer tis de tipo I (IFNAR) activa la vía de transducción de señal JAK-STAT, en la que el fosforilato de fosfatas JAK1 y TYK2, STAT1, STAT2 e IRF9 forman un complejo. Estos complejos entran en el núcleo e inician la transcripción de genes estimulados por IFN (ISG) <sup>(22)</sup>.

Los estudios in vitro han encontrado que la rápida replicación del SARS-CoV en ratones induce una respuesta significativa pero retrasada de IFN-O/o, acompañada de una gran afluencia de macrófagos mononucleares inflamatorios patógenos (IMM), lo que conduce a citoquinas pulmonares y a un aumento de la quimiocina, la fuga vascular y la apoptosis de células T específicas del virus, obstaculizan aún más el aclaramiento del virus <sup>(23)</sup>.

Además, ciertas investigaciones han demostrado que los coronavirus pueden replicarse rápidamente en las células huésped y codificar proteínas (NSP1) que antagonizan la respuesta de IFN y bloquean la fosforilación STAT. Mientras tanto, las proteínas estructurales M y N inhiben la señalización ifN y desactivan TRAF3, TBK1/IKKs y algunos otros mecanismos respectivamente <sup>(23)</sup>.

La proteína estructural y no estructural del coronavirus contra la respuesta retardada de los IFN amplifica aún más la respuesta inflamatoria y promueve la replicación viral, seguida con el aumento de los patrones moleculares de patógenos (PMP) virales. A su vez, los PMP inhiben la señalización IFN retrasada y estimulan las respuestas inflamatorias anormales inducidas por PRR <sup>(23)</sup>. Se hace necesario resaltar que estos mecanismos antivirales putativos se han confirmado en estudios paso a paso. Se debe continuar su estudio en virus infecciosos y vías antagónicas sistémicas.

#### Respuesta inflamatoria mediada por anti-S-IgG

Se ha considerado que los anticuerpos antivirales juegan un papel muy importante en el aclaramiento viral. Según los informes, la respuesta a los anticuerpos anti-S-neutralizantes (NAb) en pacientes muertos, se desarrolló significativamente más rápido (14,7 vs 20 días) y a mayor nivel en los pacientes que se habían recuperado durante el SRAS <sup>(24)</sup>.

En un modelo experimental de macaco SARS-CoV, inoculado con anticuerpos proteicos S, se ha encontrado que los anti-S-IgG facilitan la lesión pulmonar grave en las primeras etapas de la infección mediante la eliminación de la respuesta a

los macrófagos curativos de heridas y la producción de TGF- $\alpha$ , además promueven los macrófagos inflamatorios y la producción de factores MCP-1 e IL-8 <sup>(25)</sup>.

Estas pruebas sugirieron que la anti-S-IgG también puede desempeñar un papel importante en la lesión pulmonar causada por la infección aguda por SARS-CoV-2 durante el período de infección aguda. Dado el bloqueo de la FCR se redujo la producción de citoquinas inflamatorias, se considera que el complejo virus-anti-S-IgG puede promover la liberación de citoquinas mediante la unión a los receptores Fc en la superficie de los macrófagos, o adicionalmente a través de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) y directamente provoca la lisis de células diana <sup>(25)</sup>.

#### Manifestaciones clínicas

La TC puede presentar una gran variedad de síntomas que abarcan desde leves, parecidos a la gripe, hasta graves que ponen en peligro la vida. Entre los leves se incluyen la fiebre, fatiga, dolor de cabeza, erupción cutánea, artralgia y mialgia. Los casos severos se caracterizan por hipotensión y fiebre alta. Estos pueden conllevar además, a una respuesta inflamatoria sistémica, shock, fuga vascular, coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica <sup>(26)</sup>.

Los síntomas respiratorios son comunes en pacientes con TC. Los casos leves pueden mostrar tos y taquipnea, pero puede progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con disnea, hipoxemia y opacidades bilaterales en la radiografía de tórax. El SDRA a veces puede requerir un mecanismo ventilación artificial <sup>(27)</sup>.

Los pacientes con SDRA grave también pueden desarrollar insuficiencia renal, insuficiencia o signos de disfunción cardíaca con eyección ventricular reducida. Además, los pacientes con TC severa, frecuentemente muestran fuga vascular con edema periférico y pulmonar <sup>(27)</sup>.

Algunos pacientes desarrollan neurotoxicidad después de la administración de terapias con células T. Los síntomas neurológicos podrían manifestarse desde una leve confusión con alteraciones en la articulación de palabras y dolores de cabeza o presentar alucinaciones afasia, hemiparesias, parálisis de nervios craneales y convulsiones <sup>(27)</sup>.

Los hallazgos de laboratorio comunes en pacientes con TC incluyen linfocitopenias, creatinina y enzimas hepáticas elevadas, parámetros de coagulación alterados y reactantes de fase aguda elevados. También el SDRA puede ir acompañado de signos que

asemejan a hemo linfocitosis fagocítica (HLH) o síndrome de activación macrófaga (MAS) como fiebre alta, niveles de ferritina muy elevados e hipertrigliceridemia <sup>(27, 28, 29)</sup>.

#### CONCLUSIONES

La infección por COVID-19 se acompaña de una respuesta inflamatoria agresiva con la liberación de una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias, en un evento conocido como "tormenta de citoquinas". Esta puede presentarse con una variedad de síntomas que varían desde leves, parecidos a la gripe, hasta graves que ponen en peligro la vida.

#### FINANCIACIÓN

No se recibió financiación por parte de ningún organismo e institución.

#### CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

#### CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

BCSR: conceptualización, recursos, supervisión.

RJPH: administración del proyecto, diseño de la metodología, redacción-borrador original, investigación.

FMHV: análisis formal, investigación, redacción-revisión y edición.

VLPC: asesoramiento metodológico, visualización, redacción-revisión y edición.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oliva Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. Alerta [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];3(2):23-31. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1095641/9619-manuscrito-34080-1-10-20200430.pdf>
2. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. JAMA. [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];323(8):707-8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
3. Serra Valdés MA. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];19(1):1-5. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/download/3171/2454>
4. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev Haban Cienc Méd. [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];19(2):32-54. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/download/3254/2505>
5. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical theraies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. Mil Med Res [Internet].2020 [citado 02 Dic 2022];7(1):11-21. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068984/pdf/40779\\_2020\\_Article\\_240.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068984/pdf/40779_2020_Article_240.pdf)
6. Rabi A, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. Pathogens [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];9(3):231-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7157541/pdf/pathogens-09-00231.pdf>
7. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO;2020 [citado 02 Dic 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J Med Virol. [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];92(6):568-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228347/pdf/JMV-92-568.pdf>
9. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. J Clin Virol [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];3(4):1-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194884/pdf/main.pdf>
10. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];109(6):1088-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228328/>
11. Pang J, Wang MX, Han Ang IY, Xuan Tan SH, Lewis RF, Chen JI, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. J Clin Med [Internet].2020 [citado 02 Dic 2022];5(3):623-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141113/pdf/jcm-09-00623.pdf>
12. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];7(1):4-27. Disponible en: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s40779-020-0233-6.pdf>
13. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med [Internet].2020 [citado 02 Dic 2022];46(5):854-87. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101866/pdf/134\\_2020\\_Article\\_6022.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101866/pdf/134_2020_Article_6022.pdf)
14. Ortega García MV. COVID-19: la nueva enfermedad X. Sanid Mil [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];76(1):5-7. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/sm/v76n1/1887-8571-sm-76-01-5.pdf>
15. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. J Infect [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];80(6):14-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102640/pdf/main.pdf>

16. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*[Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];6(4):1-10. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
17. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*[Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];395(3):565-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159086/pdf/main.pdf>
18. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu BN, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];(579): 270-3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>
19. Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler 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]. 2020 [citado 02 Dic 2022];181(2):271-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/pdf/main.pdf>
20. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*[Internet]. 2020[citado 02 Dic 2022];202(5):756-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462411/pdf/rccm.202001-0179LE.pdf>
21. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*[Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];382(3):1708-20. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>
22. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];395(3):497-506. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>
23. 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 [citado 02 Dic 2022];11(827):43-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205903/pdf/fimmu-11-00827.pdf>
24. Zhonghua J, He He H, Xi Za Z. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];43(3):185-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
25. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019- nCoV) in vitro. *Cell Res* [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];30(1):269-71. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0.pdf>
26. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];395(10223):473-5. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673620303172?token=2897DCC8E029C8C1E0A2CA54B6B85861370A035053A79B1386675138CF9AF1C653D52A91061FB049DEDC244672B1E59A&originRegion=us-east-1&originCreation=20221130152021>
27. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu KK, Yuan TS, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microb. Infect.* [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022]; 9:221-236. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7067204/>
28. Cortés ME. Coronavirus como amenaza a la salud pública. *Rev méd Chile* [Internet]. 2020 [citado 02 Dic 2022];148(1):124-6. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v148n1/0717-6163-rmc-148-01-0124.pdf>
29. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report 1. [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO;2020 [citado 02 Dic 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330760/nCoVsitrep21Jan2020-eng.pdf?sequence=3&isAllowed=y>