

Tormenta de citocinas, causa de muerte en pacientes críticos con COVID-19

Marlon Peña Crespo ¹ , Elizabeth Morales Rodríguez ¹ , María Karla Valdés Crespo ² 

1 Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García". La Habana, Cuba.

2 Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 causante de la COVID-19, puede desencadenar una reacción exagerada del sistema inmunitario, denominada tormenta de citocinas, lo que podría provocar el desarrollo grave de la infección e incluso la muerte de los pacientes. **Objetivo:** describir el fenómeno de la tormenta de citocinas en la respuesta inmunitaria del organismo humano ante la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 como causa de muerte en pacientes críticos con COVID-19. **Métodos:** se realizó una revisión bibliográfica, donde se utilizaron los diversos métodos teóricos de síntesis y se seleccionaron un total de 33 artículos en fuentes como SciELO y PubMed/MEDLINE. **Desarrollo:** cuando el coronavirus SARS-CoV-2 entra al organismo, el sistema inmunitario lo identifica y ataca a través de los anticuerpos, los cuales intentan eliminar al virus para luego retroceder. Sin embargo, en algunas afecciones, existe una reacción inmunológica hiperactiva que provoca una producción incontrolada de anticuerpos, los cuales no solo atacan a los patógenos extraños, sino que pueden confundirse y atacar células sanas y tejidos del cuerpo, la tormenta de citocinas resultante podría explicar la gravedad en que los pacientes críticos desarrollaron la enfermedad COVID-19. **Conclusiones:** en los pacientes críticos con COVID-19 se desencadena una reacción autoinmune que provoca una inflamación incontrolada en varios tejidos del cuerpo. El daño más grave se produce en el pulmón, y se prevé que el resto de fisiopatologías sean a causa de una tormenta de citocinas que altera la respuesta inmunológica natural.

Palabras clave: Citocina; Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Sistema inmunitario.

En diciembre de 2019 surge en la ciudad de Wuhan, provincia Hubei, China, un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) causante del síndrome respiratorio agudo severo. Este virus provoca la llamada COVID-19 y ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a declarar estado de emergencia en la salud pública global ¹.

Las epidemias por otros coronavirus anteriores como SARS-CoV y MERS-CoV podrían respaldar hipótesis del comportamiento del SARS-CoV-2 y prever respuestas inmunes similares, así tanto en el sín-

dro respiratorio agudo severo (SARS), como en el síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS) respectivamente, se evidenciaron respuestas inmunes con elevadas concentraciones de citocinas proinflamatorias². Además, en ambos cuadros clínicos se evidenció inflamación pulmonar, desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), del síndrome de activación macrofágica y desregulación inmune³.

En los pacientes más graves de COVID-19 se observa un aumento exagerado de secreción de moléculas de comunicación intercelular de carácter proinflamatorio llamadas citocinas, secretadas particularmente por macrófagos (monocinas), células pertenecientes al sistema mononuclear fagocitario humano; dicho fenómeno se denomina tormenta de citocinas⁴.

La abundancia de citocinas en el organismo, a pesar de facilitar la activación del sistema inmunitario, entorpece su posterior detención. La formación de la tormenta de citocinas ocasiona que estas se propaguen hacia órganos sanos, provocando daños en los tejidos periféricos con la posterior destrucción de hematíes y leucocitos del torrente sanguíneo. Las paredes de los vasos sanguíneos se dilatan para facilitar el contacto de células inmunes con los tejidos circundantes, ello implica filtraciones vasculares, descenso de la presión sanguínea y formación de coágulos



Correspondencia a: Marlon Peña Crespo.

Correo electrónico: marloncrespo32@gmail.com

Publicado: 17/08/2021

Recibido: 11/09/2020; Aceptado: 13/10/2020

Citar como:

Peña Crespo M, Morales Rodríguez E, Valdés Crespo MK. Tormenta de citocinas, causa de muerte en pacientes críticos con COVID-19. 16 de Abril [Internet]. 2021 [fecha de citación]; 60 (281): e1020. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_4/article/view/1020

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

sanguíneos que empeoran el cuadro clínico de la enfermedad y pueden causar la muerte del paciente⁴.

Actualmente, se han desarrollado ensayos clínicos de bloqueadores de citocinas para el tratamiento de la COVID-19 en el mundo. En Cuba, la empresa Bio-CubaFarma ha puesto en la línea primaria fármacos nacionales como el interferón alfa-2b-recombinante y otros de uso hospitalario para el tratamiento de la enfermedad⁵.

La mortalidad elevada que se observa en los pacientes con diagnóstico de COVID-19, debido a la desregulación inmunológica, causada por la tormenta de citocinas, confiere gran importancia a investigar cómo se desarrolla este proceso y cuáles son los daños que ocasiona en el periodo crítico de la enfermedad.

El objetivo de esta investigación fue describir el fenómeno de la tormenta de citocinas en la respuesta inmunitaria del organismo humano ante la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 como causante de los daños locales y sistémicos, que ocasionan la muerte en los pacientes críticos con diagnóstico de COVID-19.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica en el periodo de julio a septiembre de 2020. Fueron consultados artículos a texto completo, a los cuales se accedió mediante las bases de datos SciELO, Redalyc, Medigraphic y PubMed/MEDLINE, siendo el criterio de selección que fuera bases de datos de libre acceso, así como revistas científicas nacionales e internacionales.

Para su elaboración se utilizaron los diversos métodos teóricos de investigación, con función de dirigir el proceso y posteriormente interpretar los datos obtenidos, como: la abstracción, la síntesis, el análisis, la inducción y la deducción.

Para la indagación y selección de la información se aplicó una estrategia de investigación usando las palabras clave: "citocina AND coronavirus AND COVID-19 AND SARS-CoV-2 AND sistema inmunitario". Se consultaron un total de 52 referencias y finalmente se seleccionaron 33 artículos en idioma español e inglés con su pertinente traducción, de las cuales más del 50 % constituyen referencias actualizadas de los últimos 5 años y se constató la validez científica de las mismas a través de las fuentes de publicación examinadas.

DESARROLLO

Transmisión del SARS-CoV-2 y proceso de infección en humanos

El SARS-CoV-2 puede transmitirse por contacto directo o indirecto con personas infectadas a través de

las secreciones contaminadas -saliva, secreciones respiratorias o gotículas respiratorias- que se expulsan cuando una persona infectada tose, estornuda o habla⁶.

En tal sentido, puede propagarse por transmisión aérea con la diseminación de núcleos goticulares -aerosoles- que siguen siendo infectantes tras permanecer suspendidos en el aire por tiempos prolongados y viajar largas distancias⁷.

Además, las secreciones respiratorias o las gotículas que las personas infectadas expulsan pueden contaminar las superficies y los objetos, lo que produce fómites -superficies contaminadas-⁸.

El estado de salud del paciente constituye un factor determinante en la interacción con el agente patógeno. Cuando el virus penetra en la mucosa respiratoria, se une al receptor funcional -la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2)-, mediante la proteína de membrana S. Este receptor se expresa, además, en las superficies celulares del corazón, testículos y riñones. También participa en esta unión la proteasa celular transmembrana de serina tipo II, una molécula activadora que facilita la invaginación de la membrana para la endocitosis del SARS-CoV-2. En el pulmón, inicia la replicación viral primaria. La mayoría de los pacientes logran contener la infección en este punto, dando lugar a una enfermedad autolimitada leve sintomática o asintomática, con pronóstico favorable⁹.

En sentido general, las defensas inmunológicas del organismo solo son efectivas ante los agentes patógenos si funcionan correctamente. Una enfermedad innata o adquirida donde se vea afectada la eficiencia del sistema inmunitario traerá problemas en la posterior eliminación del virus. La condición del sistema inmunitario debe ser por tanto un aspecto a tener en cuenta por los especialistas de la salud al tratar a pacientes con COVID-19, para prever futuras complicaciones a causa de una respuesta inmunitaria ineficiente.

En la primera línea de defensa ante el virus están las barreras constitutivas del sistema respiratorio: la tos, el estornudo, la integridad del epitelio, el mucus, sustancias microbicidas y el surfactante pulmonar (SP)¹⁰.

Aun así, el virus puede evadir las barreras y acceder a las células dianas, las cuales reconocen los patrones moleculares virales, mediante receptores reconocedores de patrones (RRPs). El ácido ribonucleico el ARN monocatenario del SARS-CoV-2 una vez dentro de la célula, funciona como un patrón molecular asociado a patógenos (PMAPs) que es reconocido por RRP del ARN endosómico, entre los que se destacan los receptores tipo *Toll-like* (TLRs), principalmente el TLR3 y TLR7¹¹ con una distribución que varía su expresión dentro del espacio intracelular o en la membrana plasmática según del tipo de

PMAPs que reconozcan. También cumplen esta función los receptores tipo *retinoicacid-inducible gene 1* (RIG-I) *-like* (RLRs) que son sensores de ARN en el citoplasma celular¹².

Ambos receptores están implicados en el reconocimiento de los virus por la célula, por lo que constituyen la primera línea de interacción entre el material genético viral y la citoestructura.

Este evento de reconocimiento propicia la activación de la cascada de señalización dirigida por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB) y factor regulador de interferón 3 (IRF3). En los núcleos, estos factores de transcripción inducen la expresión del IFN (interferón) tipo I y otras citocinas proinflamatorias¹¹.

Respuesta inmunitaria

El SARS-CoV-2 tiene la característica de inducir respuestas aberrantes del interferón, que provocan un descontrol viral en las primeras fases de la infección -48 horas-. La célula huésped sufre piroptosis, por la activación de la caspasa 1 que genera la liberación de patrones moleculares asociados con daño (ATP, ácidos nucleicos y oligómeros de proteína adaptadora tipo speck asociada a apoptosis [ASC])¹³.

Después, estos son reconocidos por las células endoteliales, células epiteliales, y macrófagos alveolares vecinos, lo que induce la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (IL-6, IP-10, proteína inflamatoria 1α [MIP1-α], macrófagos 1β [MIP1-β] y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 [MCP1]). Estas proteínas atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de la infección, causan una mayor inflamación (con el complemento de interferón gamma [IFNγ] producido por las células T) y así constituyen un circuito de retroalimentación proinflamatoria que, poco a poco, daña la infraestructura pulmonar¹³.

Al poco tiempo, luego de la infección viral, ocurre una respuesta inflamatoria primaria que se caracteriza por:

1. Una replicación viral rápida y activa que puede llevar a apoptosis masiva de células epiteliales y endoteliales con la consiguiente fuga vascular, que desencadena la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias como se abordó anteriormente⁹.

2. La desregulación de ACE2 producida por la proteína S de membrana del SARS-CoV-2, que lleva a la disfunción del sistema renina-angiotensina (SRA) con amplificación de la inflamación y permeabilidad vascular, el consecuente edema pulmonar y disminución de la función pulmonar⁹.

3. La respuesta antiviral del huésped, que puede llevar al aumento de citocinas, daño celular, apoptosis y piroptosis⁹.

Posteriormente se inicia una respuesta inflamatoria secundaria con la aparición de anticuerpos neutralizantes (NAb), siendo uno de los más impor-

tantes la IgG anti-S que puede ser causante de daño pulmonar persistente, por lo que aumenta el riesgo de muerte. Esto produce una respuesta inflamatoria sistémica incontrolable⁹.

Se describe, también una disfunción inmunológica asociada a células periféricas TCD4+ y TCD8+ que muestran reducción e hiperactividad en pacientes con cuadros severos, lo que determina concentraciones elevadas de TCD4+ proinflamatorias y gránulos citotóxicos de TCD8+, lo que sugiere la sobreactivación de células T. Los linfocitos TCD4+ y TCD8+, cumplen una función antiviral importante al equilibrar la lucha contra los patógenos con riesgo de autoinmunidad o inflamación excesiva. Los linfocitos TCD4+ promueven la producción de anticuerpos específicos de virus mediante la activación de células B y los linfocitos TCD8+ pueden matar a las células infectadas por virus al liberar gránulos citotóxicos que contienen perforinas, granzima y otras sustancias proteolíticas¹⁴.

Además, se ha identificado una deficiencia en la función citotóxica de células Natural Killer (cNK). Esta reducción produce un aumento en la activación y expansión de linfocitos T, los cuales generan grandes cantidades de citocinas (IFNγ, factor de necrosis tumoral alfa [TNFα], factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]), lo que produce una reacción inflamatoria severa, responsable del daño tisular y de las manifestaciones clínicas^{15,16}.

Respuesta inflamatoria y la tormenta de citocinas

Mediante la señalización intracelular se explica, a modo general, como se desencadena una respuesta inflamatoria^{17,18,19}.

Al ocurrir el proceso de reconocimiento del virus por las células normales del organismo se desencadena la activación de varias vías de señalización y de factores de transcripción que estimulan la expresión de genes que codifican muchas de las proteínas necesarias para la inflamación, tales como TNF, citocinas y quimiocinas²⁰.

Uno de los elementos primarios que permite el diagnóstico del síndrome de activación macrofágica es la elevación sostenida de IL-6, y posibilita además justificar la posterior tormenta de citocinas que se desencadena. La IL-6 puede generar este proceso a través de dos vías de señalización conocidas como *cis* o clásica y una *trans*¹⁴.

La activación de la señalización *cis* produce efectos pleiotrópicos en el sistema inmunitario adquirido (células B y T) y en el sistema inmunitario innato (neutrófilos, macrófagos y cNK), que pueden contribuir a formar la tormenta de citocinas¹⁰.

En la señalización *trans*, las altas concentraciones circulantes de IL-6 se unen a la forma soluble de IL-6R resultando en la activación de las células endoteliales. Esto da como resultado una tormenta de cito-

cinas sistémica que implica la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), MCP-1, IL-8 e IL-6 adicional, así como una expresión reducida de E-cadherina en células endoteliales, lo que provoca que pierdan las características epiteliales y confieran movilidad, generando así metástasis en carcinomas¹⁰.

La tormenta de citocinas puede ser consecuencia incluso de un síndrome de liberación de citocinas provocado entre otras causas por sepsis virales. Se caracteriza por el aumento en sangre, de citocinas en número y concentración. El sinergismo y la actividad en cascada de las citocinas dan lugar a la retroalimentación positiva entre ellas¹⁴.

La expansión y activación excesiva de macrófagos tisulares inducen la producción de grandes cantidades de otras citocinas pro-inflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , Factor de crecimiento transformante beta [TGF- β], etc) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10)¹³.

Consecuencias de la tormenta de citocinas

IFN- $\alpha\beta$, IFN- γ , TNF: una de las primeras consecuencias de la infección en cuanto a la rápida replicación y exuberante secreción de citocinas proinflamatorias es la apoptosis de células epiteliales y endoteliales y la fuga vascular, cuyo proceso en general es inducido por el IFN- $\alpha\beta$ e IFN- γ . En el caso del SARS-CoV-2 ocurre la infección a través de la apoptosis de células T mediada por TNF, que resulta en una respuesta inflamatoria incontrolada. Otra de las consecuencias es la acumulación de macrófagos activados alternativamente y homeostasis tisular alterada²¹.

TNF- α , IL-17, IL-22: la tormenta de citocinas ocasiona aumento de células Th 17, las cuales participan junto a Th 1 en la expresión de TNF- α y producen IL-17, moléculas que tienen amplios efectos proinflamatorios porque inducen la producción de citocinas encargadas de la formación de leucocitos granulocitos y el reclutamiento de neutrófilos o GM-CSF; favorecen la atracción y reclutamiento de infiltrados comunes a través de quimiocinas y la formación de metaloproteinasas de matriz que participan en el daño tisular y la remodelación¹¹.

Además, IL-17 junto con IL-22 induce péptidos antimicrobianos en mucosas con los que contribuirían a la formación de un edema potencialmente mortal enriquecido con mucinas y fibrina, visto en el SARS-CoV-2²².

TNF- α , IL-1: se producen en los pulmones de pacientes con COVID-19 y son fuertes inductores de hialurano sintetasa en células epiteliales CD31+, células epiteliales alveolares EpCAM+, y fibroblastos. La hialurano sintetasa puede reducir el hialurano, lo que minimizará la absorción de agua y la formación de una gelatina que invade el pulmón y que contribuye al distrés respiratorio⁶.

La activación de plasminógeno y de factor de coagulación X por IL-1 β provoca la deficiencia aislada de fibrina, que es el trastorno de la coagulación más frecuente en estos casos²³.

Fisiopatología del daño multiorgánico

La COVID-19 es una enfermedad multisistémica con afectación predominantemente endotelial²⁴.

La lesión pulmonar aguda es una consecuencia común de una tormenta de citocinas, como la descrita en COVID-19 en el ambiente alveolar y en la circulación sistémica. Esta respuesta se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mononuclear y neutrofílico agudo, seguido de una fase fibroproliferativa crónica marcada por el depósito progresivo de colágeno en el pulmón²⁵.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda severo que se evidencia en estos casos se caracteriza por exfoliación severa de células epiteliales alveolares, ensanchamiento septal alveolar, daño a las paredes arteriolas intersticiales pulmonares y daño a tabiques alveolares²⁶.

Se observa además la congestión capilar severa acompañada de membranas hialinas, cambios reactivos en neumocitos y células sincitiales, correspondientes a daño alveolar difuso exudativo²⁷.

Limita la eficiencia del intercambio de gases en el pulmón, causa dificultad para respirar y bajas concentraciones de oxígeno en la sangre. Así mismo, el pulmón se vuelve más vulnerable a las infecciones secundarias²⁸.

La afectación pulmonar conduce a daños en el hígado, corazón y riñones¹⁰. El IFN- γ favorece el desarrollo de colestasis e hipoalbuminemia. La interacción Fas/Fas del ligando Fas (proteína de membrana tipo II) de la familia del TNF en respuesta a la sobreproducción de IFN- γ explica la apoptosis y el daño en el tejido hepático¹³.

En los pacientes críticos con la COVID-19, hay muchos factores que pueden explicar un deterioro de la función hepática relacionado con la inflamación mediada por el sistema inmunitario, como la tormenta de citocinas²⁴.

Esta respuesta inmune exacerbada, sumada a las células hepáticas susceptibles a daño debido a hipoxia, puede incrementar el daño generado en los hepatocitos y llevar a que se observen niveles elevados de marcadores inflamatorios como IL-6 en las pruebas de función hepática²⁹.

Los hallazgos patológicos en el sistema cardiovascular varían desde cambios mínimos hasta infiltración inflamatoria intersticial y necrosis miocítica. Además, en la vasculatura puede encontrarse microtrombosis e inflamación vascular. El SARS-CoV-2 puede provocar la liberación intensa de múltiples citocinas y quimiocinas proinflamatorias por el sistema inmunitario (IL-1, IL-6, IFN- γ y TNF- α) que deprimen la función miocárdica rápidamente con la activación de

la vía de la esfingomielinasa neural y de forma subaguda más lentamente a través de la reducción de la señalización betaadrenérgica mediada por el óxido nítrico que activa a la guanilato cilclasa soluble (GCs) catalizando la síntesis de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), lo que trae consigo la atenuación de la acción vasoconstrictora, es decir que promueve la dilatación de las arterias¹³.

En el riñón, los podocitos y túbulos proximales renales expresan ACE2. En estudios con virus similares al SARS-CoV-2, los pacientes renales crónicos resultaron más susceptibles a las complicaciones graves por la infección viral. La lesión renal aguda se origina por la sobreproducción de citocinas, rhabdmiolisis, sepsis y el daño directo del virus a las células de los túbulos renales. Esta lesión se observó en 5,1 y 27 % de los casos y empeoró el pronóstico de la enfermedad²⁴.

Uno de los mecanismos de afectación renal es la tormenta citocínica con liberación de IL-6 entre otras, que conduce a inflamación intrarrenal, aumento de la permeabilidad vascular, disminución del volumen y cardiomiopatía, lo que puede llevar al síndrome cardiorrenal tipo 1. La miocarditis por COVID-19 puede contribuir a la congestión de la vena renal, la hipotensión y la hipoperfusión renal, lo que trae consigo una reducción en la tasa de filtración glomerular³⁰.

Bajo el contexto de la tormenta de citocinas, dentro del tracto gastrointestinal, la mucosa intestinal está bajo estrés, se produce un sobrecrecimiento bacteriano y un inicio progresivo de translocación bacteriana^{31,32}.

Todo esto puede causar isquemia, la cual altera las vellosidades intestinales, la permeabilidad y la función de la barrera intestinal e incrementa consecuentemente de esta forma, aún más la translocación. De esta manera se produce una disfunción

silenciosa en forma secundaria al paso de bacterias, endotoxinas y mediadores inflamatorios, que superan el filtro hepático y alcanzan la circulación sistémica. Donde se altera la integridad del intestino por un incremento de la apoptosis y de la composición del moco intestinal, a lo que se adiciona la toxicidad a distancia³².

Todo lo antes mencionado contribuye a crear un desbalance en el sistema inmunitario innato de los intestinos³³. Estas condiciones favorecen a que se perpetúe la respuesta inflamatoria sistémica y podrían ser la causa de muerte en pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

CONCLUSIONES

En los pacientes críticos con COVID-19 se desencadena una reacción autoinmune que provoca una inflamación incontrolada en varios tejidos del cuerpo. El daño más grave se produce en el pulmón, y se prevé que el resto de fisiopatologías sean a causa de una tormenta de citocinas que altera la respuesta inmunológica natural.

AUTORÍA

MPC y EMR: conceptualización, supervisión, análisis formal, investigación, metodología, validación-verificación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

MKVC: conceptualización, administración, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pastrian Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int. J. Odontostomat* [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 14(3):331-337. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
2. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID 19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 38(1):1-9. Disponible en: http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/1.pdf?fbclid=IwAR1kVIFnoc6mobqEy-7FDz_93fX_AaY8ZgE4TUwtjzhh8o-Vqgs82rgf3QoU
3. Geng Li, Yaohua Fan, Yanni Lai, Tiantian Han, Zonghui Li, Peiwen Zhou, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 92(4):24-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
4. Diccionario de cáncer del NCI. 21 ed. Estados Unidos: Instituto Nacional del Cáncer Grupo Editorial; 2020. Tormenta de citocinas.
5. Martínez Díaz E, Pérez Rodríguez R, Herrera Martínez L, Lage Dávila A, Serra Castellanos L. La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 10(2):e906. Disponible en: <http://www.revistacuba.cu/index.php/revacc/article/view/906/849>
6. Pertejo Alcamí J. La respuesta inmune frente a SARS-CoV-2, ¿un

- arma de doble filo? RIECS [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 5(1):134-142. Disponible en: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2020.5.1.212>
7. Lozana Requenal, Nuez Ponce C. COVID-19: Respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. Rev Perú Med Exp Salud Pública [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 37(2):312-319. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rp-mesp.2020.372.5490>
8. WHO. Transmisión del SARS-CoV-2: repercusiones sobre las precauciones en materia de prevención de infecciones [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333390/WHO-2019-nCoV-Sci_modes-2020.3-spa.pdf
9. Pérez GA., Cordero CR., Avendaño CLF. Otro desafío de la naturaleza: el nuevo coronavirus virología y fisiopatología del SARS-CoV-2. Neumol Pediatr [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 15(2):301-307. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatria.cl/index.php/NP/article/view/69>
10. Suárez Reyesa A, Villegas Valverde CA. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. Rev. Fac. Med [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 63(4):00243849. Disponible en: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02>
11. López Pérez GT, Ramírez Sandoval MLP, Torres Altamirano MS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. Artículo de Revisión. Alergia e Inmunol. Pediatr [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 29(1):5-15. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/93321>
12. León Delgado J, Pareja Cruz A, Aguilar Ramírez P, Enríquez Valencia Y, Quiroz Carrillo C, Valencia Ayala E. SARS-CoV y el sistema inmune: una batalla entre titanes. Artículo de Revisión. Rev Med [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 20(2):e1209. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2020000200012&script=sci_arttext
13. López Pérez GT, Ramírez Sandoval MLP, Torres Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 41(1):27-41. Disponible en: <https://ojs.acta-pediatria.org.mx/index.php/APM/article/view/2042>
14. Porras O. Linfocitosis hemofagocítica, el espectro desde la enfermedad genética al síndrome de activación macrófaga. Acta méd. costarric [Internet]. 2011 [citado 15/07/2020]; 53(2):71-78. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0001-6002201100020004&script=sci_abstract&tlng=es
15. Ganji A, Farahani I, Khan-sarnejad B, Hhazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. BloodCells Mol Dis [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 83(3):102437. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979620301364>
16. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para Sars-Cov2 e implicaciones terapéuticas. An. Pediatr. [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 93(1):601-607. Disponible en: <https://www.anales-depediatria.org/es-revision-narrativa-sobre-respuesta-inmunitaria-articulo-S1695403320301727>
17. Dandan W, Xuexian OY. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. J Microb, Immunol Infect [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 53(3):368-370. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
18. Maloir Q, Ghysen K, von Frenckell C, Louis R, Guiot J. Acute respiratory distress revealing antisynthetase syndrome. Rev Med Liege [Internet]. 2018 [citado 15/07/2020]; 73(7-8):370-375. Disponible en: <https://www.rmlg.ulg.ac.be/show.php>
19. Ng OW, Chia A, Tan AT, Jadi RS, Leong HN, Bertolotti, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years' post-infection. Vaccine [Internet]. 2016 [citado 15/07/2020]; 34(17):2008-2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.063>
20. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu Sh. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharmaceutical Analysis [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 10(2):102-108. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>
21. Channappanava R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol [Internet]. 2017 [citado 15/07/2020]; 39(5):529-539. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
22. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 34(2):327-331. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171193/>
23. Amezcua-Guerra LM. 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 [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 31(3):255-258. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/93956>
24. Francisco ALM, Pérez Canga JL. Coronavirus y Riñón. ACTUALIZACIÓN COMPLETA 09 de junio de 2020. Servicio de Nefrología Hospital Universitario Valdecilla, Santander [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus-rinon-actualizacion-completa-09-305>
25. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine

- storm. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2012 [citado 15/07/2020]; 76(1):16-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>
26. Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 9(1):727-732. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC717033>
27. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 77(2):198-209. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/his.14134>
28. Liao M, Liu Yang, Yuan Jin, Wen Yanling, Xu Gang, Zhao Juanjuan, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *medRxiv* [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 26:842-844. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.23.20026690>
29. Yueying Li, Shu-Yuan Xiao. Hepatic Involvement in COVID-19 Patients: Pathology, Pathogenesis, and Clinical Implications. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 92(9):1491-1494. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25973>
30. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 16(6):308-310. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
31. Parra Izquierdo V, Flórez Sarmiento C, Romero Sánchez C. Inducción de “Tormenta de citocinas” en pacientes infectados con SARS-CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad? *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 35(1):21-29. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.539>
32. Salvo Romero E, Cotoner M del CA, Camacho CP, Casado Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev Esp Enferm Cavar* [Internet]. 2015 [citado 15/07/2020]; 107(11):686-696. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-0108201500110007
33. Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-2 and the Small Bowel. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2020 [citado 15/07/2020]; 112(5):383-388. Disponible en: <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7137/2020>

Cytokine Storm, cause of death in critically ill patients with COVID-19

ABSTRACT

Introduction: the SARS-CoV-2 coronavirus infection that causes COVID-19 can trigger an exaggerated reaction of the immune system, called Cytokine Storm, which could cause the serious development of the infection and even the death of patients. **Objective:** to describe the phenomenon of the Cytokine Storm in the immune response of the human body to infection by the SARS-CoV-2 coronavirus as a cause of death in critically ill patients with COVID-19. **Method:** A bibliographic review was carried out using various theoretical synthesis methods. A total of 33 articles were selected from sources such as SciELO and PubMed/MEDLINE. **Development:** When the SARS-CoV-2 coronavirus enters the body, the immune system identifies it and attacks it through antibodies, which try to eliminate the external factor and then go back. However, in some conditions, there is an overactive immune reaction that causes an uncontrolled production of antibodies which not only attack foreign pathogens, but can become confused and attack healthy cells and tissues of the body. This reaction, which is known as a cytokine storm, could explain the severity in which critically ill patients developed the COVID-19 disease. **Conclusions:** In critically ill patients with COVID-19 an autoimmune reaction is triggered, causing inflammation in various tissues of the body. The most serious damage occurs in the lung, and the remaining pathophysiologicals are expected to be caused by a resulting cytokine storm that disrupts the normal immune response.

Keywords: Cytokine; Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Immune System.



Este artículo de *Revista 16 de Abril* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Revista 16 de Abril*.