



## CIENCIAS BIOMÉDICAS

### Artículo de revisión

# Respuesta inmunitaria y trombótica en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda en la neumonía por SARS-CoV-2

Kali Cepero Llauger<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8159-8953>

Ibis Karina Pardo Ramírez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7050-2688>

Maiyurik Gómez León<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0685-4624>

<sup>1</sup>Especialista del Grado en Hematología, Máster en Urgencias Médicas. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras; La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Especialista en el Grado en Hematología, Máster en Urgencias Médicas. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras; La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Especialista en el Grado en Hematología, Máster en Ciencias del Laboratorio. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras; La Habana, Cuba.

#### Autor para la correspondencia:

Dra. Kali Cepero Llauger.

Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [kalicep@infomed.sld.cu](mailto:kalicep@infomed.sld.cu)

#### Palabras clave

*síndrome de dificultad respiratoria aguda; COVID-19; SARS-CoV-2; tormenta de citoquinas; microtrombosis*

#### Keywords

*Acute respiratory distress syndrome, COVID-19, SARS-CoV-2; cytokine storm, microthrombosis.*

#### RESUMEN

Los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 pueden presentar entre sus complicaciones más frecuentes un síndrome de dificultad respiratoria aguda caracterizado por una hiperinflamación sistémica que es resultado de un síndrome de liberación de citoquinas asociado a alteraciones de la coagulación y microtrombosis pulmonar que puede extenderse a otros órganos. La presencia de hiperferritemia, dímero D y productos de degradación de la fibrina es un parámetro para tener en cuenta durante el seguimiento de estos pacientes, pues pudieran identificar a quienes tendrían una evolución desfavorable.

## Immune and thrombotic response in patients with acute respiratory distress syndrome in SARS CoV-2 pneumonia

#### SUMMARY

Patients with pneumonia due to SARS-CoV-2 may present, among its most frequent complications, an acute respiratory distress syndrome characterized by systemic hyperinflammation due to a syndrome of cytokine release associated with coagulation disorders with pulmonary microthrombosis that can spread to other organs. The presence of hyperferritemia, D-Dimer and Fibrin Degradation. Products are parameters to be taken into account in the follow-up of these patients since they could identify those who would have an unfavorable evolution.



## INTRODUCCIÓN

La Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó el 31 de diciembre de 2019 sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de mariscos, pescados y animales vivos en la ciudad de Wuhan, el cual incluyó 7 casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019.

El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*.<sup>(1)</sup> El virus causante del síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés) es un virus con genoma ARN de cadena simple y positiva. Hay 4 grupos de coronavirus: alfa, beta, gamma y delta. El genoma del betacoronavirus SARS-CoV-2 tiene una homología del 80 % con el anterior SARS-CoV y un 96 % de homología con el coronavirus de murciélago BatCoV RaTG13, por lo que se piensa que puede provenir de un coronavirus originario de murciélagos.

Durante el siglo XXI los coronavirus han evolucionado tres veces para poder infectar a las personas: en 2002 con el SARS-CoV y en 2012 con el MERS-CoV, ambos betacoronavirus. El brote resultante de la actual enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha ocasionado una pandemia de consecuencias imprevisibles, que fue declarada como tal por la Organización Mundial Salud (OMS) el 11 marzo 2020.<sup>(2)</sup> En Cuba, en enero de 2020, se diseñó el Plan Estratégico Nacional para el Enfrentamiento a la COVID-19, el cual involucra todos los organismos de la administración central del Estado, las empresas, el sector no estatal y la población en general.<sup>(3)</sup>

Las personas mayores de 60 años y con comorbilidades, tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alteraciones hepáticas, renales o gastrointestinales, son más susceptibles de enfermarse.<sup>(4)</sup> En los casos graves, la enfermedad puede progresar rápidamente y causar síndrome de dificultad respiratoria aguda, *shock* séptico, acidosis metabólica irreversible y trastornos de la coagulación. Las complicaciones aparecen habitualmente a partir de la segunda semana de la enfermedad, y entre ellas el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la más frecuente.<sup>(3)</sup>

## DESARROLLO

El SDRA es una insuficiencia respiratoria aguda asociada a una causa conocida que se caracteriza por hipoxemia e imágenes pulmonares no atribuibles a otras causas, tales como trastornos cardiovasculares.<sup>(3)</sup> Es una de las complicaciones más frecuentes de la neumonía por SARS-CoV-2 y

uno de sus mecanismos es la denominada tormenta de citoquinas, o también síndrome de liberación de citoquinas, que resulta de la liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (interleuquina [IL]-1b, IL-6, IL-10, IL-12; interferón [IFN]-alfa, IFN-gamma, TNF-alfa o TGF-beta) y quimioquinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8 o CXCL10) por células inmunoefectoras, como por ejemplo macrófagos activados por la infección por SARS-CoV-2.<sup>(5)</sup> La tormenta de citoquinas causará SDRA y fallo orgánico múltiple, y finalmente conducirá a la muerte en casos graves de infección.

Otro concepto importante para referirse a la tormenta de citoquinas es el de linfocitopenia hemofagocítica secundaria (sHLH), también conocida como síndrome de activación macrófagica (SAM).<sup>(6)</sup> Las características principales de sHLH incluyen fiebre, citopenias e hiperferritinemia. Un estudio retrospectivo de casos confirmados de COVID-19 en Wuhan mostró que la ferritina y la IL-6 estaban muy elevadas en los pacientes que fallecieron, lo que claramente sugiere que la mortalidad puede deberse a una hiperinflamación sistémica.<sup>(7,8)</sup>

Las partículas virales pueden provocar respuestas inmunitarias además de la activación macrófagica por la activación de la cascada del complemento a través de la vía de la lectina. Los complejos inmunitarios formados localmente pueden tener un papel adicional en la activación del complemento y aumentar la respuesta inflamatoria. La activación de la cascada del complemento no solo causa daño endotelial directo, sino que además recluta leucocitos responsables de una liberación local masiva de citoquinas proinflamatorias. Dentro de esta respuesta inmunitaria masiva, los linfocitos, macrófagos y neutrófilos ejercen sus potentes funciones proinflamatorias y ocasionan mayor daño sobre el endotelio vascular y las células epiteliales alveolares, lo que produce una trombosis microvascular que en las últimas etapas del SDRA puede extenderse localmente en el pulmón y a la microvasculatura de otros órganos como el cerebro y el riñón.<sup>(9)</sup> Resultados publicados muy recientemente han descrito que en la presentación clínica de casos severos de COVID-19 se observan, entre otros, linfopenia, niveles altos de ferritina y dímero D, así como de IL-2R (sCD25), IL-6, IL-10 y TNF-alfa.<sup>(8)</sup>

Según Ciceri y colaboradores, después de su experiencia en el tratamiento de los pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2, proponen el término *MicroCLOTS* para referirse al daño pulmonar explicado principalmente por una lesión del endotelio alveolar que conduce a un síndrome pulmonar endotelial progresivo y trombosis microvascular.<sup>(9)</sup> Por tanto, además de una respuesta inmunitaria exagerada, hay una respuesta trombótica patológica que va desde isquemia periférica y tromboembolismo pulmonar hasta coagulación intra-

vascular diseminada (CID), para lo cual algunos autores proponen el término *respuesta inmunitaria trombótica asociada a la COVID-19* (RITAC).<sup>(10)</sup>

Como se ha mencionado antes, existen evidencias que muestran que la neumonía por SARS-CoV-2 se puede complicar con coagulopatías del tipo CID, que no es más que un trastorno adquirido de la hemostasia, de etiología múltiple, manifestaciones clínicas variables y consecuencias potencialmente devastadoras. Es un proceso patológico que actúa como mecanismo intermediario de enfermedad, aparece en el seno de una enfermedad subyacente y resulta de una activación generalizada del mecanismo de la coagulación, cuya consecuencia clínica es la formación de trombos de fibrina en la microcirculación y la oclusión de los vasos pequeños, lo que conduce a trastornos hemodinámicos, grados diversos de isquemia, necrosis tisular, eventualmente falla orgánica múltiple y activación secundaria conjunta de la fibrinólisis.<sup>(11)</sup>

Estas alteraciones de la coagulación son consideradas factores pronósticos por algunos autores, como Raccuci y cols.<sup>(12)</sup>, así como por hematólogos de Wuhan (China) que estudiaron a 183 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, de los cuales 21 fallecieron (11,5 %) y de ellos 15 (71,4 %) presentó CID. Por el contrario de los pacientes que se encontraban vivos al final del estudio (162 pacientes) solo uno (0,6 %) presentó en la evolución de la enfermedad trastornos de la coagulación. Todos los pacientes fallecidos tenían al ingreso alteraciones en parámetros de la coagulación, tales como dímero D (DD) y producto de degradación de la fibrina (PDF), que se encontraban elevados, así como tiempo de protrombina prolongado. Durante su hospitalización se detectaron niveles bajos de fibrinógeno y de antitrombina (anticoagulante natural), lo que sugiere que estas alteraciones pudieran estar asociadas al pronóstico. El tiempo medio de aparición de la CID fue de 4 días, resultante de la activación de las células endoteliales y macrófagos por la elevación de citoquinas, la expresión del factor tisular y la secreción de factor de Von Willebrand y el consiguiente aumento de la trombina circulante que no puede ser controlada por la antitrombina y existe una activación plaquetaria y fibrinólisis. Además, en todos los fallecidos se detectaron niveles de fibrina elevados en los estadios avanzados de la enfermedad, lo que sugiere además una hiperfibrinólisis secundaria.<sup>(13)</sup>

Por el contrario, Marongiou y cols.<sup>(14)</sup> difieren de lo reportado por Tang. Ellos consideran que la trombosis pulmonar puede ser una complicación de la neumonía por COVID-19, la cual induce a una disfunción endotelial, una reacción inflamatoria severa, liberación de citoquinas y activación del complemento, y la consiguiente microtrombosis vascular, que induce una CID y ocasiona como resultando el SDRA.<sup>(14)</sup>

Shiyu y colaboradores<sup>(15)</sup> hicieron un estudio comparativo en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 y sin SARS-CoV-2 y alteraciones en la coagulación, y llegaron a la conclusión de que solo los pacientes con dímero D elevado, en el caso de COVID-19, se beneficiaban del uso de anticoagulantes.

Este estado de hipercoagulabilidad también se refleja en estudios realizados por Hana y colaboradores,<sup>(16)</sup> donde se determinaron algunos parámetros de la coagulación en pacientes con COVID-19. Los autores encontraron valores bajos de antitrombina, tiempo de protrombina acortado (cuando no existía una CID) e incremento en el fibrinógeno, dímero D y producto de degradación de la fibrina, lo que apoya el estado de hipercoagulabilidad. Estos dos últimos estuvieron más elevados en las formas más graves de la enfermedad, algo similar a lo encontrado por Marisa y colaboradores<sup>(17)</sup> cuando estudiaron 10 autopsias de pacientes fallecidos por COVID-19 y detectaron alta frecuencia de microtrombosis pulmonar.

Otros autores estudiaron a pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2 y trombosis venosa profunda, lo que apoya la posibilidad de que el estado de hipercoagulabilidad pueda expresarse a diferentes niveles y no solo pulmonar. Tal es el caso de la investigación reportada por Cuit y colaboradores<sup>(18)</sup> en 81 pacientes con trombosis venosa profunda (TVP), hospitalizados en cuidados intensivos por una neumonía complicada por la COVID-19, donde documentan una incidencia del 25 % entre los no anticoagulados, de los cuales el 40 % falleció. Ellos plantearon que niveles de dímero D por encima de  $>1,5 \mu\text{g/mL}$  (rango normal:  $0,0-0,5 \mu\text{g/mL}$ ) tenían un valor predictivo de TVP con una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 88,5 %.

La respuesta inmunitaria está íntimamente asociada a la respuesta trombótica, y así lo demuestran estudios realizados por Ranucci y colaboradores<sup>(12)</sup>. Estos autores encontraron valores elevados de fibrinógeno asociados a valores elevados de IL-6, citoquina proinflamatoria que induce la liberación de factor tisular y, como consecuencia, un estado de hipercoagulabilidad.<sup>(12)</sup> Otros autores apoyan esta teoría, como McGonagle y colegas,<sup>(19)</sup> que plantean una asociación entre CID y SAM, así como que existe una evidencia de incremento del dímero D que podría representar una extensión de esta nueva inmunopatología pulmonar hiperinflamatoria inducida por virus a la microcirculación adyacente con actividad fibrinolítica secundaria.

Dada a toda esta nueva evidencia en la fisiopatología de la neumonía por SARS-CoV-2 se investigan en el mundo nuevas estrategias terapéuticas que van desde anticuerpos monoclonales contra las citoquinas responsables de la hiperinflamación hasta medicamentos inmunomoduladores de la respuesta inmunitaria, como es el caso del interferón-alfa

2B recombinante, de producción cubana, que forma parte del protocolo de actuación nacional contra la COVID-19. Entre los anticuerpos monoclonales se encuentra el Itolizumab (anti-CD6), también de producción nacional, que tiene un rol importante en la reducción de las citoquinas y cuyo uso se ha expandido ya a 9 provincias del país.

## CONCLUSIONES

En pacientes con neumonía complicada por SARS-CoV-2 es frecuente el SDRA, donde se puede encontrar una respuesta inmunitaria exagerada llamada *tormenta de citoquinas* o SAM, asociada a fenómenos de microtrombosis en el endotelio vascular. La hiperferritinemia es el mejor indicador de la presencia de esta respuesta inmunitaria exagerada, así como el dímero D y el producto de degradación de la fibrina de trombosis, por lo que deben tenerse en cuenta entre los estudios de laboratorio que se indican, toda vez que sugieren progresión de la enfermedad, para en consecuencia establecer medidas terapéuticas tempranas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>
2. Guo et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak -an update on the status. *Mil Med Res*. 2020. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
3. MINSAP. Protocolo de Actuación Nacional. Protocolo vs COVID-19. Cuba, 4 de abril de 2020.
4. Hong-Long Ji, et al. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev*. 2020;100:1065-1075. doi:10.1152/physrev.00013.2020.
5. Huang, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
6. Karakike et al. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front. Immunol*. 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055>

7. Mehta et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
8. Chen et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
9. Ciceri F et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical Care and Resuscitation*. 2020, April 15. <https://www.perfusion.com>.
10. Gauna ME; Bernava JL. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune y Trombótica asociada a COVID 19 (RITAC). *Cor Salud*. 2020 Ene-Mar;12(1): 60-63.
11. Paredes R. Actualización en hemostasia y trombosis. *Gac Méd Méx*. 2003;139(2).
12. Ranucci M et al. The procoagulant pattern of patients with COVID 19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. <https://doi.org/10.1111/JTH.14854>
13. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2020; 1-4.
14. Marongiu F., et al. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost*. 2020; 00:1-3.
15. Shiyu Yin, et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV-2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>.
16. Hana H, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2020; 1(ahead-of-print). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172226> <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
17. Dolhnikoff M, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14844> DOI: 10.1111/JTH.14844
18. Cui S. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14830> DOI: 10.1111/JTH.14830
19. McGonaglea D, et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*. 2020, 102537 <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>

