

SARS-Cov-2 en el paciente crítico.

Un virus misterioso

Un nuevo y altamente patógeno coronavirus causó un brote en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, a partir de diciembre de 2019, que se extendió rápidamente a todo el país y a otros países del mundo. La secuenciación metagenómica del ácido ribonucleico (ARN) de una muestra de líquido de lavado bronco alveolar identificó una nueva cepa de un virus conformado por ARN de la familia *Coronaviridae*. El virus fue denominado SARS-CoV-2 y la enfermedad que causa se conoce como enfermedad por coronavirus 2019, Covid-19.

Las manifestaciones clínicas de Covid-19 varían desde una infección asintomática hasta enfermedades similares a la gripe con síntomas como tos seca y fiebre, pero sin disnea. Otros síntomas leves pueden ser diarrea, hiposmia, disgeusia. La presentación grave se manifiesta a modo de neumonía, disnea e hipoxemia. Los pacientes críticos, en bajo porcentaje (2 al 5 %), pueden presentar sepsis, shock séptico, síndrome de disfunción multiorgánica y llegar, en algunos casos, a la muerte. La diversidad clínica de signos y síntomas inespecíficos es poco conocida y parece estar correlacionada con la edad, las comorbilidades subyacentes y el estado de inmunidad del individuo.

El ciclo de infección por SARS-CoV-2

Se sabe que la puerta de entrada del virus en el ser humano es a través de la unión de una de las proteínas de su envoltura, la proteína "spike o espiga" (proteína S) con el receptor de membrana celular, la enzima convertidora de la angiotensina tipo 2 (ACE2). La proteína S se divide en dos subunidades, S1 y S2, por acción de una proteasa extracelular. Mientras S1 se une a ACE2, S2 se escinde aún más y es activada por la proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie del huésped (TMPRSS2). Juntas, estas acciones dan como resultado la fusión del virus al neumocito II e introducen el material genómico, aumentando la cantidad de virus y produciendo reacción inflamatoria en el alvéolo. Sobre la base de las observaciones de pacientes con Covid-19, se ha planteado la hipótesis de que, en los casos leves, los macrófagos residentes inician respuestas inflamatorias pulmonares que pueden contener al virus después de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, en los casos graves o críticos de Covid-19, se pierde la integridad de la membrana alvéolo-capilar (aire - sangre), con la formación de membranas hialinas, células mononucleares y macrófagos que infiltran espacios aéreos, por lo que se genera un engrosamiento difuso de la pared alveolar. Se deteriora el intercambio gaseoso y aumentan el espacio muerto. La infección viral no controlada conduce a una mayor infiltración de macrófagos y un empeoramiento de la lesión pulmonar.

Se ha observado que los casos graves de Covid-19 presentan niveles de angiotensina II muy elevados, que se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina - angiotensina - aldosterona podría

estar en relación con la inhibición de la ACE2 por parte del virus. El mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS-CoV-1, en el año 2003.

La "tormenta de citoquinas"

La respuesta inmune hiperactiva del individuo a la infección puede desencadenar una "tormenta de citoquinas", lo que resulta en una inflamación pulmonar generalizada que pone en peligro la vida. Huang y col. informaron que la "tormenta de citoquinas" estaba estrechamente relacionada con la gravedad de la enfermedad en la infección por SARS-CoV-2. Se sospecha un componente de desregulación inmunitaria y parece que el virus tiene potencial para atacar de manera específica a los linfocitos T. En los casos más graves, esto progresa a síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) fulminante, insuficiencia orgánica multisistémica y arritmias fatales.

Si bien hay mucho que aprender sobre esta enfermedad, la interleuquina 6 (IL-6) es al menos uno de los mediadores de la disfunción orgánica relacionada con la "tormenta de citoquinas". Muchas citoquinas participan en la "tormenta de citoquinas" en pacientes con Covid-19, incluidas IL-6, IL-1, IL-2, IL-10, TNF- α e IFN- γ ; sin embargo, la IL-6 parece jugar un papel crucial, dado que sus niveles aumentados en el suero se han correlacionado con insuficiencia respiratoria, ARDS y resultados clínicos adversos. Los antagonistas de IL-6 están en marcha en varios ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con Covid-19 con complicaciones respiratorias graves.

En una publicación de la revista JAMA en línea del 30 de junio de 2020 (Sinha, P y col.), los autores se preguntan si es relevante una "tormenta de citoquinas" para Covid-19. En varias series de casos tempranos de Covid-19 informaron niveles elevados de algunas citoquinas plasmáticas por encima del rango normal, principalmente de IL-6. Sin embargo, en la mayoría de los casos, son más bajos que los niveles plasmáticos en cohortes anteriores de pacientes con ARDS. El fenotipo hiperinflamatorio del ARDS se caracteriza por la presencia de citoquinas proinflamatorias elevadas, una mayor incidencia de shock y resultados clínicos adversos. Sin embargo, los niveles medios de IL-6 en pacientes con el fenotipo hiperinflamatorio de ARDS son de 10 a 200 veces mayores que los niveles en pacientes con Covid-19 grave. Según los autores, aunque el término "tormenta de citoquinas" ha captado la atención de los principales medios de comunicación y científicos, los datos actuales no respaldan su uso.

En otra publicación del 4 de julio de 2020 (Peng, M), se hace referencia a las preguntas que quedan sin respuesta: ¿cómo percibe el cuerpo que el virus libera citoquinas?; ¿por qué y cómo los niveles más altos de citoquinas causan el deterioro de las condiciones clínicas e incluso la mortalidad?; ¿qué citoquinas y cuáles de sus vías pueden ser objetivos terapéuticos potenciales?, dado

que la comprensión de la “tormenta de citoquinas” inducida por el virus y el equilibrio entre el sistema inmune y el virus aún es limitada. Para abordar estos problemas, todavía tenemos un largo camino por recorrer.

Otro concepto importante es el de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH), que consiste en un síndrome hiperinflamatorio, frecuentemente poco reconocido, que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. El sHLH se desencadena con frecuencia por infecciones virales. Sus características principales incluyen fiebre, citopenias e hiperferritinemia. Un perfil de citoquinas que se asemeja a sHLH se asocia con la gravedad de la enfermedad Covid-19 [Mehta, 2020]. De hecho, en un estudio retrospectivo de casos confirmados de Covid-19 en Wuhan, la ferritina y la IL-6 estaban muy elevadas en pacientes que fallecieron, hecho que claramente sugiere que la mortalidad puede deberse a hiperinflamación viral.

En definitiva, hasta el momento, la evidencia acumulada indica que pacientes con Covid-19 severo suelen sufrir una “tormenta de citoquinas” (aún no demostrada), y hay que tener en cuenta que la respuesta inmunológica alterada tiene implicancias muy relevantes para el tratamiento de los pacientes. Por lo tanto, es recomendable realizar las determinaciones de los niveles de IL-6, ferritina, dímero-D, proteína C reactiva, entre otras, y tratar el estado hiperinflamatorio de estos pacientes.

El factor hematológico: ¿por qué las autopsias en muertos por coronavirus muestran coágulos de sangre en sus pulmones?

Se está observando en autopsias que el virus genera un cambio en el endotelio de los vasos sanguíneos, que lo alteran y lo vuelven procoagulante, lo cual lleva a que se formen microtrombos en los pequeños vasos del pulmón. En concreto, los especialistas observan microtrombos en pequeños vasos a nivel del pulmón, que provocan falta de oxígeno en el paciente, en consonancia con un aumento del dímero D (DD). El DD aumentado aparece antes de que el paciente se descompense de manera severa. Este hecho señalaría que algo está pasando, y que ese paciente va a tener una complicación peor. Lo cierto es que en la práctica se ven cada vez más eventos clínicos de trombosis en pacientes con coronavirus y esto tendría que ver con este desbalance en la coagulación de la sangre específicamente “gatillado” a nivel del pulmón.

Investigadores de Wuhan evaluaron la asociación entre el tratamiento con heparina y el resultado en pacientes estratificados según el resultado del DD. Cuando el dímero D excedió $3,0 \mu\text{g} / \text{mL}$ [seis veces el límite superior de la normalidad], se encontró una mortalidad significativamente menor en los usuarios de heparina que en los no usuarios (32,8 % vs. 52,4 %, $P = 0,017$). En el Covid-19, el aumento del DD y, en menor medida, el aumento del tiempo de protrombina y la trombocitopenia se han considerado marcadores pronósticos de gravedad y mortalidad.

Según una publicación en la revista *The Lancet* del 17 de abril de 2020 [Li y col.], el 71,4 % de pacientes que no sobreviven a la infección por Covid-19 han manifestado una coagulación intravascular diseminada (CID) con altas concentraciones en sangre

de DD y productos de la degradación de la fibrina. La actual pandemia provocada por el SARS-CoV-2 representa un buen ejemplo de infección vírica asociada a una respuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación en los pacientes sintomáticos. Si bien la CID es una complicación reconocida de las infecciones bacterianas, la infección por SARS-CoV-2 también puede causarla y condicionar fenómenos trombóticos en diversos territorios. Sin embargo, se desconoce si el virus es capaz de infectar directamente las células endoteliales de los vasos sanguíneos en el pulmón y conducir a alteraciones de la coagulación.

SARS-Cov-2 y neumonía bacteriana. Controversia

Varios estudios publicados han demostrado una asociación entre la enfermedad de Covid-19 y la infección bacteriana secundaria. Sin embargo, el mecanismo propuesto, por el cual un virus puede desarrollar una infección bacteriana secundaria, no está bien delineado. Algunas publicaciones sostienen que los pacientes SARS-CoV-2 pueden sobreinfectarse y desarrollar una neumonía necrotizante inducida por *Staphylococcus aureus*, principalmente adquirida por el uso de respirador.

En un metaanálisis de la Universidad de Oxford publicado en mayo de este año en la revista *Clinical Infectious Diseases* [Rawson y col.], donde se incluyeron 1007 resúmenes, para Covid-19, se informó que el 8 % de los pacientes experimentaron coinfección bacteriana/fúngica durante el ingreso hospitalario. El análisis secundario demostró un amplio uso de antibacterianos de amplio espectro, a pesar de la escasez de evidencia de coinfección bacteriana (72 % de los pacientes). Los autores proponen con urgencia la generación de evidencia prospectiva para apoyar el desarrollo de políticas antimicrobianas y las intervenciones de administración apropiadas específicas para la pandemia de Covid-19.

Hipoxia silenciosa, sería mejor llamarla hipoxemia silenciosa

Muchos de los pacientes Covid-19, cuando desarrollan una neumonía, no sienten dificultad para respirar, incluso cuando sus niveles de oxígeno disminuyen, y cuando lo hacen, ya tienen niveles de oxígeno alarmantemente bajos y neumonía moderada a severa (como se ve en las radiografías de tórax), con saturaciones de oxígeno tan bajas que pueden llegar al 50 %.

Surviving Sepsis Campaign recomendó recientemente que los pacientes con ventilación mecánica con Covid-19 deben ser tratados de manera similar a otros pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en la unidad de terapia intensiva (UTI). Sin embargo, la neumonía Covid-19 es una enfermedad específica con un comportamiento diferente del que se ve en el ARDS grave. Los pacientes con hipoxemia severa, a pesar de compartir una sola etiología, la de SARS-CoV-2, pueden presentarla de manera muy diferente: respiración normal (hipoxemia “silenciosa”) o notablemente disnea con hipocapnia, normocapnia o hipercapnia. Por lo tanto, la misma enfermedad, en realidad, no se presenta de manera uniforme. Alrededor del 30 al 50 % de los pacientes con Covid-19 tienen comorbilidades crónicas. Desde el síntoma inicial hasta la insuficiencia respiratoria, en la mayoría de los pacientes, pasan más de 7 días. Muchos pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria tienen hipoxemia, pero sin signos de dificultad respi-

ratoria, especialmente, los pacientes de edad avanzada (hipoxemia “silenciosa”). Además, solo una proporción muy pequeña de pacientes tiene otra disfunción orgánica (por ejemplo, shock o lesión renal aguda) antes de desarrollar insuficiencia respiratoria.

El Dr. Richard Levitan, médico de urgencias del Hospital Bellevue de New York, en un editorial comenta que *“en sus 30 años de práctica, la mayoría de los pacientes que requieren intubación están en estado de shock, tienen un estado mental alterado y marcada dificultad respiratoria. Los casos de neumonía Covid-19 son muy diferentes, tenían saturaciones de oxígeno notablemente bajas, a veces incompatibles con la vida, pero estaban usando sus teléfonos celulares. La frecuencia respiratoria estaba notablemente aumentada, los niveles de oxígeno peligrosamente bajos, y una terrible neumonía en las radiografías de tórax”*.

Muchos pacientes llegan al hospital con niveles de oxígeno peligrosamente bajos, y muchos necesitarán un respirador. La hipoxia (hipoxemia) silenciosa que progresa rápidamente a insuficiencia respiratoria podría explicar los casos de pacientes con Covid-19 que mueren repentinamente después de un período de no tener dificultad para respirar. La detección temprana de la hipoxemia silenciosa por la oximetría de pulso para la neumonía por Covid-19, ya sea que las personas se revisen a sí mismas con dispositivos domésticos o vayan a hospitales y/o consultorios médicos, podría proporcionar un sistema de alerta temprana para los tipos de problemas respiratorios asociados con la neumonía por SARS-Cov-2, un virus misterioso.

La tomografía computada de tórax en el paciente crítico, también es una incógnita

La neumonía que se observa en imágenes no es la típica en el pulmón, sino que es una neumonía inflamatoria que, por alguno de los mecanismos descritos, causa la severa hipoxemia en los pacientes. La novedad es que la mayoría de los pacientes críticos, sobre todo en asistencia respiratoria mecánica (ARM), presenta extensas opacidades en vidrio esmerilado y focos ocasionales de consolidación. Si bien esto requiere mayor investigación, en la hemodiderosis pulmonar idiopática en adultos, también se evidencian áreas bilaterales difusas en vidrio esmerilado. Se trata de un trastorno que compromete el metabolismo del hierro y los pacientes pueden tener un deterioro funcional respiratorio. La abundancia de hierro en los pulmones provoca daño alvéolo capilar. El hierro que excede la necesidad funcional inmediata se almacena en los tejidos en forma de ferritina. El aumento de ferritina sanguínea puede llevar a la sospecha de sobrecarga de hierro. Recordemos que los pacientes Covid-19 también presentan un marcado aumento de la ferritina. SARS-Cov-2, un virus misterioso.

¿Evitar el uso de la asistencia respiratoria mecánica (ARM) podría ser una alternativa para el tratamiento de los pacientes críticos?

Los pacientes ventilados requieren sedantes, necesitan vías intravenosas y arteriales, medicamentos y bombas, además de un tubo en la tráquea. Se requieren equipos de personas para mover a cada paciente, la utilización del decúbito prono para mejorar la oxigenación, monitoreo frecuente de laboratorio, etc. Otros utilizan oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Es el momento de mayor riesgo de transmisión del virus al personal. En una publicación de la revista JAMA del 22 de abril de 2020 donde se incluyeron un total de 5700 pacientes con Covid-19 ingresados en 12 hospitales de Nueva York, se vio que, durante la hospitalización, 373 pacientes fueron tratados en UTI y 320 recibieron asistencia respiratoria mecánica (ARM). La mortalidad de los que requirieron ARM fue del 88,1 % (n = 282). Otras publicaciones con menor número de pacientes estudiados también reportan un alto índice de mortalidad en los pacientes con ARM. Dada la elevada mortalidad en los pacientes sometidos a ARM, se podría pensar que la ventilación mecánica no es tan efectiva en el tratamiento de los pacientes Covid-19 y que su uso, tal vez, esté causando poco beneficio o que, en realidad, podría ser inútil y causar más daño pulmonar. La estrategia para disminuir la mortalidad sería el reconocimiento temprano de neumonía. Los intensivistas han propuesto distintos modelos. A mi juicio, un factor muy importante en el manejo del paciente crítico de esta enfermedad es el poder controlar y mitigar la respuesta inflamatoria tan exacerbada.

SARS-Cov-2 en el paciente crítico. Un virus misterioso

“La patogenia aún no se comprende bien y la confusión es grande. La cantidad de pacientes graves es inferior al 25 %, pero existe una situación francamente complicada para el 2 al 5 % con hipoxemia severa, inflamación y sepsis con trastornos de coagulación asociados, e incluso, datos de daño vascular trombótico en grandes y pequeños vasos. Y aún menos se comprende cómo un paciente de varios días de evolución empeora repentinamente en horas, al punto de precisar UTI y soporte respiratorio.

Esto da pie a multitud de hipótesis patogénicas como coagulación intravascular diseminada (CID). Diversos estudios han demostrado un nexo entre la severidad de la coagulopatía, la disfunción orgánica y la mortalidad en pacientes con sepsis, como también, la posibilidad de que el virus actúe sobre la hemoglobina impidiendo el transporte de oxígeno y liberando el hierro que hay en el glóbulo rojo, y que este hierro intoxique el pulmón inflamándolo, y provocando un marcado aumento de la ferritina.

Lo que sabemos con certeza, es la importancia del aislamiento y la determinación de test RT-PCR en tiempo real, que clarifican un eventual programa para el futuro, permitiendo aislar a los contagiados y sus personas de contacto.

Debemos ser prudentes y pacientes, en espera de los estudios serios que llegarán “pronto”.

Dra. Silvia B. González

Bioquímica Especialista en Emergentología
Presidente de la Asociación Bioquímica Argentina (ABA)