



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

**Inmunopatología de la infección
grave por SARS-CoV-2**

Trabajo de fin de grado

Autora: Isabel María Moreno Zafra

Dirigido por Doctor César Aldecoa y

Doctor Jesús Francisco Bermejo

Departamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia-Ginecología, Nutrición-
Bromatología, Psiquiatría, Historia de la Ciencia.

Servicio de Anestesiología y Reanimación.

Hospital Universitario Río Hortega.

ÍNDICE

Glosario de abreviaturas.....	pg. 2
Resumen.....	pg. 3
1. Introducción.....	pg. 3
2. Justificación.....	pg. 7
3. Objetivos.....	pg. 7
4. Hipótesis.....	pg. 7
5. Material y Métodos.....	pg. 8
6. Discusión	
6.1. Patogénesis del virus: teoría de la “tormenta de citoquinas”	pg. 8
6.2 Disregulación de la inmunidad adaptativa.....	pg. 13
6.3 Disfunción Endotelial y trombosis.....	pg. 15
7. Conclusiones.....	pg. 17
8. Bibliografía.....	pg. 18
Anexo con las figuras, tablas y datos.....	pg 22

Glosario de abreviaturas:

SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (2)

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

SARS- CoV-1: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (1)

MERS-CoV: Coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio

VAS: Vía aérea superior

TC: Tomografía computarizada

HTA: Hipertensión arterial

DM: Diabetes Mellitus tipo II

ECV: Enfermedad cardiovascular

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva

Kb: Kilobase; unidad de medida de longitud de una cadena de ADN o ARN con una secuencia igual a 1000 bases.

ACE2: Enzima convertidora de angiotensina 2

PAMP: Patrón molecular asociado a patógeno.

RAAS: Eje Renina-angiotensina-aldosterona

DAMP: Patrones moleculares asociados al daño

MMP: Metaloproteasas de matriz

ROS: Especie reactiva de oxígeno

TRL: Receptores tipo Toll

NLRP3: Proteína que compone el inflamasoma cuya función es el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos.

CAR-T: Transferencia adoptiva de linfocitos T

SLC: Síndrome de liberación de citocinas

SAM: Síndrome de activación macrofágica

LHHs: linfocitosis hemofagocítica secundaria

CID: Coagulación intradiseñada

CIP: Coagulación intravascular pulmonar

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

LSN: Límite superior de la normalidad.

Resumen:

A principios de diciembre del 2019 la OMS declaró una nueva epidemia producida por una cepa de virus desconocida hasta la fecha, este era el SARS-CoV-2. Debido a las características clínicas que presenta, que van desde una enfermedad leve hasta SDRA, además de la rápida velocidad de propagación, su patogénesis aún desconocida y la falta de un tratamiento eficaz, han sido necesarias llevar a cabo medidas extremas para frenar la curva de afectados y en consecuencia la muerte de muchas personas.

A pesar de que forma parte de una familia ya conocida de “coronavirus”, ha hecho necesaria la realización de una revisión bibliográfica basada en artículos y revisiones desde marzo hasta mayo con la consecutiva progresión de los hechos, de manera que se seleccionaron los más relevantes.

Una vez recogida la información se postularon diferentes hipótesis que explican la inmunopatología en la infección de SARS-CoV-2, proponiendo a su vez que tratamientos que teóricamente deberían de utilizarse en bases a los mecanismos fisiopatológicos que se están llevando a cabo y cuáles fueron sus resultados.

Los hallazgos encontrados en los estudios todavía son precoces y necesitan tiempo para que puedan ser verificados. Hasta el momento sólo un fármaco ha sido aprobado capaz de proveer beneficio clínico: Remdesivir. Aunque existen algunas otras opciones terapéuticas potenciales, sólo se recomienda su utilización en el contexto de uso compasivo o de los ensayos clínicos, individualizando su administración en base a parámetros clínicos y analíticos para no exponer a ningún paciente a un riesgo innecesario.

PALABRAS CLAVES: SARS-CoV-2, COVID-19, tormenta de citoquinas, linfopenia, coagulación intravascular pulmonar.

1. Introducción:

En diciembre de 2019 apareció por primera vez la cepa de coronavirus, más conocida como COVID-19 o infección por SARS-CoV-2. Esta se ha convertido en una potencial causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial.

En la última actualización de los datos proporcionados por el ministerio de sanidad sobre la infección por SARS-CoV-2, se obtuvieron los siguientes resultados que resumo en una tabla de elaboración propia(1):

Tabla 1. Actualización nº 118. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 28.05.2020 (datos consolidados a las 15:00 horas del 28.05.2020) Ministerio de Sanidad. Tabla de elaboración propia. Tabla completa en anexo.

ESPAÑA	
CASOS TOTALES	236.769
INGRESADOS EN HOSPITAL	123.657
UCI	11.374
FALLECIDOS	27.118
INTERNACIONAL	
CASOS TOTALES EN EL MUNDO	5.451.532
FALLECIDOS TOTALES EN EL MUNDO	345.752
CASOS EN EUROPA	2.028.795
PAÍS CON MÁS CASOS	EE. UU
CASOS TOTALES EN EE. UU	1.662.414

Su aparición inicial fue en la ciudad china de Wuhan. Desde ahí se ha distribuido alrededor del mundo a un ritmo vertiginoso. Esto se debe a que tanto pacientes con síntomas leves o bien asintomáticos son totalmente capaces de transmitir el virus vía aérea mediante pequeñas gotas que se expulsan al toser o a su vez a través de un contacto cercano, existiendo una ventana temporal en la que el huésped puede transmitir el virus sin que la enfermedad se haya manifestado por completo o sin que llegue a mostrarse (2).

En general, la presentación clínica es variada y puede presentar sintomatología leve (de la que a veces ni siquiera es consciente), como tos seca y malestar, hasta presentar clínica grave que puede derivar en un SDRA.(3)

La humanidad ya ha experimentado epidemias similares, provocadas por SARS-CoV-1 (ocurrida en 2002) y MERS-CoV que sucedió diez años más tarde, identificadas como beta-coronavirus, ambas de origen zoonótico, en el caso del SARS-CoV-2 aún no se ha podido identificar un huésped animal concreto (aunque se estudia que el reservorio pudiera ser el murciélago al igual que sus antecesores).

Ciertamente no es la única diferencia con sus predecesores. A pesar de que las tasas de mortalidad del SARS-CoV-1(9.14%) y del MERS-CoV (34.4%) son mayores que la del SARS-CoV-2 (cuya mortalidad se sitúa en torno al 2.8%), el número de muertes que éste último virus está causando es mucho más elevado. Esto se explica sencillamente porque el número de casos es mayor, ya que la capacidad del patógeno para transmitirse vía humano-humano es superior a las de sus antecesores. Es importante destacar que el SARS-CoV-2 tiene un número de reproducción básica mayor que la de sus predecesores siendo $R_0 = 2- 2.5$ (recordamos que para que se considere epidemia $R_0 > 1$), lo que hace que la epidemia sea de difícil control (4)

Dado que la clínica es similar en los tres casos (existiendo ciertas diferencias que aparecen en el cuadro que expongo a continuación; (5),(6),(7)) podríamos extrapolar que los mecanismos patógenos sean análogos, sin embargo, al no obtener suficientes datos sobre las anteriores epidemias la base patológica aún no se ha podido esclarecer en su totalidad.(5)

Tabla 2: Diferencias y similitudes entre SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Elaboración propia.

	SARS-CoV-1	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Periodo de incubación	2-7 días	5 días	2-14 días (en este periodo sí puede contagiar)
Desarrollo de la enfermedad (95%)	13 días posteriores	13 días posteriores	10 días posteriores
Sintomatología	General	General	Fundamentalmente respiratoria (facilita el diagnóstico mediante frotis nasofaríngeo)
Radiología tórax alterada	60-100%	90-100%	98% (TC patrón video deslustrado)
Tasa de mortalidad	9.14%	34.4%	2.8%
Factores de mal pronóstico	HTA, DM, ECV	HTA, DM, ECV, cáncer, enfermedad renal, coinfección	HTA, DM, ECV, EPOC
Cuidados intensivos y ventilación mecánica	20-30%	50-89%	10-15%
Receptor de entrada	ACE-2	DPP4	ACE-2

Tal y como hemos dicho anteriormente parte de la mortalidad asociada a esta pandemia se debe a la rápida transmisión del virus de humano a humano, pero “¿cómo infecta al huésped?” Hasta ahora lo que sabemos que la familia de virus conocida como coronavirus es que son virus de ARN monocatenario en sentido positivo de entre 26 a 32 Kb de longitud, que entra en el neumocito tipo II para replicarse como se muestra en la siguiente imagen(6).

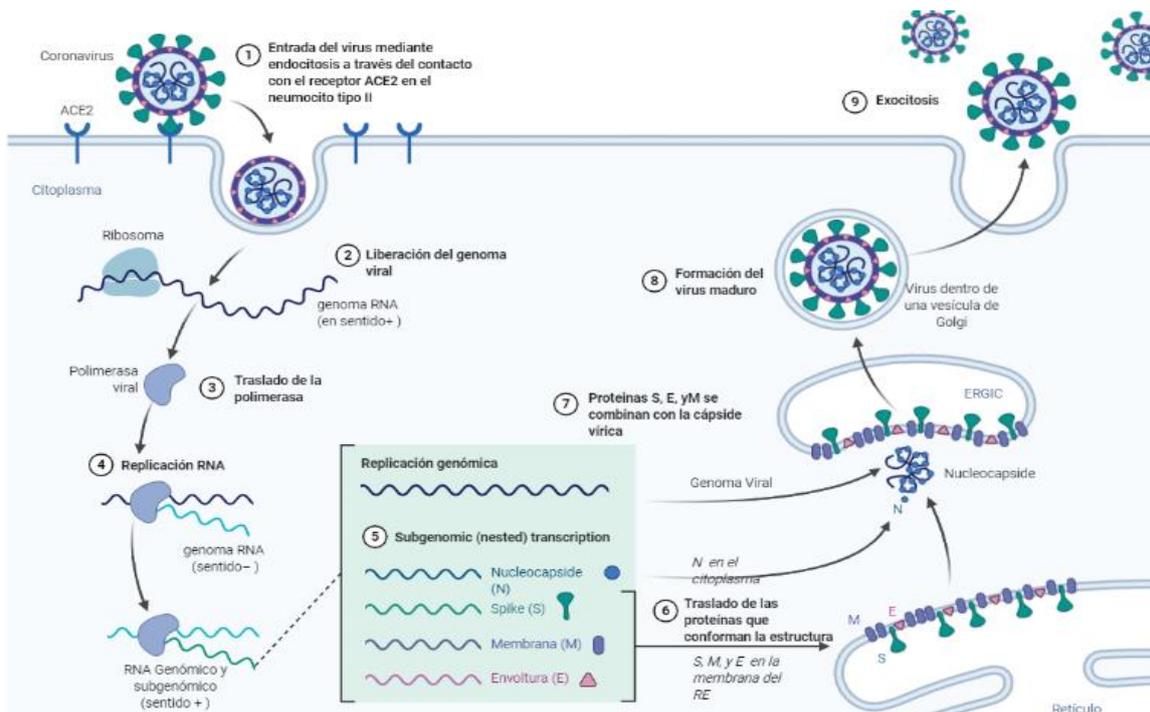


Figura 1. Adaptación propia del modelo obtenido de la página BioRender. Ciclo de reproducción COVID-19. La entrada es posible gracias a la proteína Spike (S). La alta tasa de replicación del virus lleva a un estrés al neumocito que lo conduce a la apoptosis, es más, el propio ARN del virus actúa como PAMP que será reconocido por los receptores tipo “Toll”, produciendo la migración de neutrófilos y la elevación de ciertas citoquinas que provocarán la aparición del SDRA.

Existe cierta controversia alrededor del virus debido a que, al no conocerse su patogenia completamente no existen terapias adecuadas.

En líneas generales la esperanza frente al virus se basa en dos pilares fundamentales, el desarrollo de inmunidad adaptativa protectora mediante la vacunación y el tratamiento con antivirales que frenan la entrada o la replicación del virus. Actualmente la agencia de medicamentos y alimentos de Estados Unidos (FDA) sólo ha aprobado un fármaco antiviral como tratamiento para la COVID-19: *Remdesivir* (8). Por desgracia, la vacunación aún está en vías de desarrollo (9). Además, aún quedan muchas preguntas en el tintero no resueltas sobre la inmunidad que produce el patógeno o por qué en

algunos pacientes la respuesta inmunitaria es leve y en otros muy grave (o defectuosa), en esta revisión bibliográfica abordaremos estos temas recogiendo información actualizada de lo que se conoce hasta ahora sobre la inmunopatología del virus y cómo influye en la terapéutica.

2. Justificación:

Debido a los problemas que han surgido de índole sanitario, social, económico y científico y que han expuesto tanto las deficiencias como fortalezas de estos sistemas así como la falta de preparación de gran parte de la población para afrontar una pandemia de este nivel, creemos necesaria la realización de una revisión bibliográfica que recoja la información más actual sobre de las distintas hipótesis que rodean la inmunopatología del virus, sobre todo en los que desafortunadamente la respuesta está alterada, con la esperanza de que pueda orientar hacia una terapéutica correcta en la que se exponga al paciente al menor perjuicio posible.

3. Objetivos:

- Realizar una revisión exhaustiva de las diferentes hipótesis generadas hasta el momento para intentar explicar la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2, comparándola con modelos de otros procesos patológicos ya conocidos que puedan explicar la respuesta inmunológica frente a esta enfermedad.
- Analizar los diferentes tratamientos que se han planteado para el paciente COVID-19 y examinar en qué casos podrían utilizarse.

4. Hipótesis

El principal mecanismo inmunopatológico de la infección por el SARS-CoV-2 consiste en una respuesta inmunológica disregulada en la que se produce una liberación excesiva de algunas citoquinas y una sobreexpresión de la inmunidad innata, que darán lugar a disfunción endotelial determinando un estado de hipercoagulabilidad pulmonar. Como esta hipótesis no es capaz de explicar completamente la patogénesis del virus se estudiarán otras posibilidades hasta llegar a un consenso.

5. Material y métodos:

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, Embase y la Cochrane Library durante los meses de enero a mayo de 2020. Se identificaron aquellos estudios publicados entre enero de 2020 y mayo de 2020, utilizando como palabras clave [Medical Subject Headings (MeSH) terms] para la búsqueda: "Covid 19", "Coagulación", "Inflamación", "Inmunología", "SARS-CoV-2", "Biomarcadores", "Ferritina", "Interleuquina 6", "Coagulopatía", "Citoquinas". Además, se incluyeron en la búsqueda de forma manual artículos de revisión publicados previamente sobre el tema. Se restringió la búsqueda a aquellos artículos publicados en los idiomas español e inglés.

Con todos los filtros descritos, la búsqueda bibliográfica general preliminar recogía un total de 295 publicaciones.

Una vez realizada la búsqueda general, se seleccionaron aquellos artículos más relevantes mediante una reunión con el tutor, escogiéndose principalmente revisiones (narrativas, sistemáticas y metaanálisis)

El resultado final de la búsqueda bibliográfica definitiva fue un total de 25 artículos y revisiones.

6. Discusión:

En este punto se discutirá sobre las diferentes hipótesis que se plantean sobre la inmunopatología de esta enfermedad. Se decidió organizarlas siguiendo un orden cronológico, es decir, desde que infecta al organismo hasta que es capaz de desencadenar la respuesta que conllevará el fallo multiorgánico y seguidamente la muerte del paciente.

6.1 Patogénesis del virus: teoría de la "tormenta de citoquinas":

Como ya hemos mencionado en la introducción hasta ahora lo que sabemos de la entrada del virus dentro del organismo es que puede producirse bien mediante micropartículas que contienen el virus expulsadas al toser o estornudar o bien a través del contacto cercano con fluidos de un enfermo, incluido sus heces, o sus fómites contaminados cuando entran en contacto con mucosa o conjuntiva de otra persona(10). De ahí la importancia del distanciamiento social, confinamiento y la buena higiene de manos, (11)

El SARS-CoV-2 contiene en su cápside que se denomina "Spike" (S) característica que comparte con su predecesor SARS-CoV-1, (12). Se iniciaron estudios para ver si la entrada en la célula era a través del mismo mecanismo y se confirmó que la proteína "Spike" del COVID-19 es capaz de unirse al receptor ACE-2. Esto, explica su tropismo hacia los neumocitos tipo II ya que estas células expresan este receptor en su superficie.(13)

El receptor ACE-2

Este receptor es común en varios tejidos distribuidos a lo largo de todo el cuerpo humano, de hecho, lo encontramos en pulmón, corazón, riñón, intestino y cerebro. Esto podría implicar que ciertas personas con comorbilidades que perjudican a estos órganos se encuentren en una situación de desventaja ante aquellos que no las padezcan ya que su principal función es degradar la angiotensina II, la cuál es un componente principal dentro del eje de RAAS. La estimulación de este eje conlleva reacciones de vasoconstricción, inflamación, estrés oxidativo y fibrosis. Para regular este proceso proinflamatorio existe la ACE2, que al degradar angiotensina II en el metabolito Ang (1-7), induce que estas reacciones se inhiban, de manera que el propio sistema se autorregula para que la respuesta inflamatoria no sea tan exacerbada.

Para explicar la entrada del virus en el neumocito tipo II, debemos saber que cuando un paciente tose o estornuda sin protección o sin cumplir la distancia de seguridad expulsa millones de gotas que contienen una alta carga viral de SARS-CoV-2 y que entrarán directamente en la vía respiratoria del paciente. Una vez dentro del aparato respiratorio el virus es capaz de infectar los neumocitos tipo II tal y como se muestra en siguiente figura:

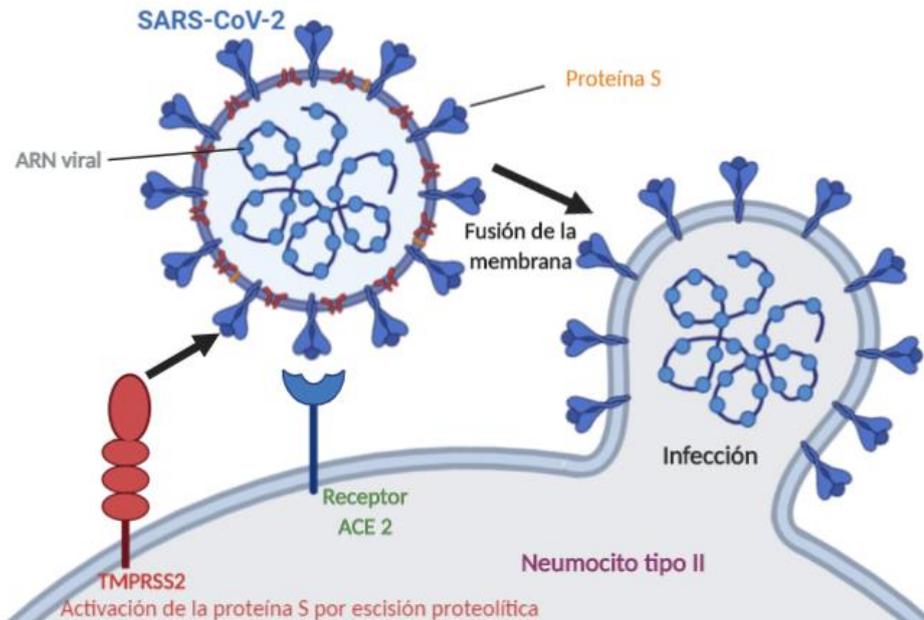


Figura 2. Elaboración propia. Entrada del virus SARS-CoV-2 al neumocito vía Receptor ACE 2. La serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) permite la activación de la proteína S viral a través de la escisión proteolítica la proteína S trimérica del virus es procesada en el sitio de escisión S1/S2 por la TMPRSS2 de la membrana del neumocito tipo II. Tras el cebado, la proteína S se escinde en las subunidades S1/S2 y S2', permitiendo la fusión de la membrana viral a la membrana del neumocito, impulsado por la unión de la subunidad 2 de la proteína S y el receptor transmembrana ACE2 del neumocito tipo II.

Al entrar en el epitelio pulmonar a través del receptor ACE2 provoca una reacción en cadena que activa la inmunidad innata mediante el reconocimiento de PAMPs y DAMPs por macrófagos tal y como se puede ver en la siguiente imagen (figura 2) basada en el siguiente artículo(14):

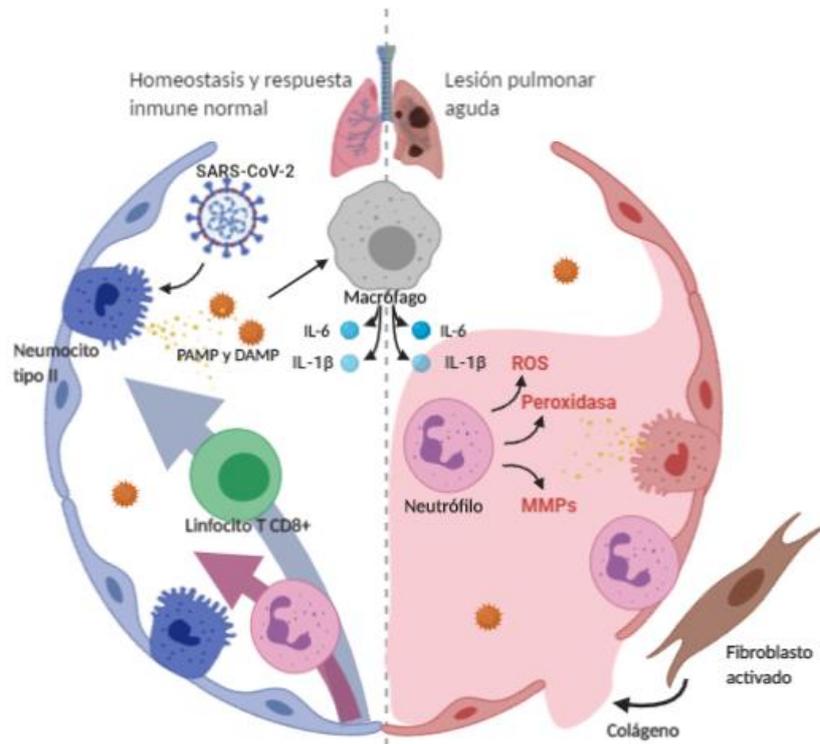


Figura 2. Imagen obtenida del artículo: “The many faces of anti-COVID immune response” Adaptación propia. La entrada y replicación del virus conlleva la lisis del neumocito tipo II infectado y la consecuente liberación de PAMPs (por ejemplo ARN viral) y DAMPs que son reconocidos por los macrófagos alveolares a través de la activación de sistemas de reconocimiento (TRL, NLRP3, inflamasoma) que activan al macrófago y este libera una serie de citoquinas (IL-6 e IL-1 β) las cuáles reclutan células vecinas e inducen la llegada de neutrófilos y linfocitos T CD8+ que atacan a las células infectadas mediante la liberación de sustancias como Peroxidasas, ROS y MMPs, perforina y granzimas S. Sin embargo, si la respuesta es prolongada en el tiempo acaba produciendo daño tisular y alteración de la permeabilidad, que conlleva que el intersticio alveolar se llene de líquido, se desajuste la ventilación-perfusión y derive en una insuficiencia respiratoria hipoxémica que condicionará el SDRA.

En concreto la elevación de IL-6 se ha correlacionado con la necesidad de ventilación mecánica y en consecuencia con la mortalidad (21). Por otro lado, el aumento de IL-1 β se ha relacionado con la mejora de la citotoxicidad de los neutrófilos, aunque hasta el momento no se ha confirmado si cumple un papel relevante en la infección.

Todo esto ha llevado a crear algunas corrientes que impulsan la creación de una hipótesis que intenta explicar el deterioro del órgano final; esta es la llamada **“tormenta de citoquinas”** provocada por una respuesta inmunitaria innata alterada que implica una gran liberación de citocinas que desemboca en una desregulación de los sistemas de coagulación provocando finalmente CID, al igual que ocurre en los pacientes que reciben el tratamiento con CAR-T (23), (17).

Esto constituiría una posible diana terapéutica, que consistiría en mitigar esta liberación exagerada de algunas citoquinas mediante tratamientos antiinflamatorios específicos: *Tocilizumab*, *Siltuximab* (anti IL-6).

Sin embargo, a la hora de seguir a los pacientes tratados con dicha terapia se observó que sólo el 33% mejoraba, consecuentemente implica que esta teoría no es capaz de explicar completamente la patogenia del SARS-CoV-2. Si estudiamos por separado la “tormenta de citoquinas” que se dan en diversas patologías (SAM, LHH...) encontramos ciertas discrepancias con respecto a la asociada a COVID-19 (9),(18), (19):

Tabla 3. Diferencias entre CID (SAM) y PIC (SARS-CoV-2). Elaboración propia.

	CID VINCULADO LHH o SAM	CIP VINCULADO a COVID-19
COMIENZO	AGUDO	SUBAGUDO
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HEPATOESPLENOMEGALÍA ADENOPATÍA	MAYORITARIAMENTE PULMONAR
COMPROMISO PULMONAR (SDRA)	50%	100%
DAÑO VASCULAR	EXTRAVASCULAR	MICROHEMORRÁGICO PULMONAR
PARAMÉTROS DE LABORATORIO		
FERRITINA	EXTREMADAMENTE ALTA ($\geq 10\ 000$ – $100\ 000$ ng / ml)	Rango de 500–3000 ng / ml (al menos al comienzo) Parámetro de gravedad
FUNCIÓN HEPÁTICA	ALTERADA. Fibrinógeno, factores de coagulación alterados. Transaminasas +++	PRESERVADA +/-
TROPONINA T	+	++ (nivel elevado se asocia a peor pronóstico)
DÍMERO D	ELEVADO	ELEVADO
EVOLUCIÓN	DIC secundario a MAS	PIC PUEDE EVOLUCIONAR A DIC PIC PUEDE OCURRIR SIN MAS
CAUSA DE MUERTE	Shock Distributivo o Estado epiléptico	SDRA (Insuficiencia respiratoria primaria)

Parece claro que existen diferencias tanto en la clínica como en los diversos resultados dentro de los parámetros de laboratorio. Estos, podrían darnos una pista sobre los mecanismos patogénicos que están ocurriendo en el interior del paciente y si es necesario o no un tratamiento contra esta diana. Si frenamos la respuesta inflamatoria del paciente prematuramente podría diseminarse el virus, ya que IL-6, aunque no tenga actividad viral intrínseca, es un mediador que activa a la inmunidad adaptativa, induciendo la llegada de linfocitos T (16).

Por lo tanto, se recomiendan que todos los pacientes con COVID-19 grave deben someterse a pruebas de detección de hiperinflamación utilizando pruebas de laboratorio (VSG, Ferritina, Troponina...) (20) y/o la tabla HScore (que adjuntamos en el anexo) de manera que puedan subdividirse en grupos para ver quién puede beneficiarse realmente del tratamiento inmunosupresor, pero es de vital importancia confirmar la presencia de un estado de hiperinflamación en el paciente.

Desafortunadamente, no podemos saber a ciencia cierta si esta es la hipótesis principal dado que existen ciertas incongruencias, por ejemplo, como se puede observar en la Tabla 2, los niveles de ferritina están muy por debajo que otros procesos provocados por una inmunopatología similar a la “tormenta de citoquinas”.

Hasta ahora los estudios de citoquinas y mediadores inflamatorios existentes hasta la fecha son bastante incompletos, carecen de información sobre algunas de las citoquinas más relevantes que son necesarias para el desarrollo de una respuesta adaptativa correcta frente al virus.

Asimismo, en estos pacientes la IL-10 una interleucina antiinflamatoria e inmunosupresora que se encuentra también elevada, siendo esto contrario a lo que en teoría debería de suceder cuando se presenta el estado de hiperinflamación(20).

6.2 Disregulación de la inmunidad adaptativa:

Dada las incoherencias encontradas y los resultados incompletos de los tratamientos justificados por la teoría anterior ya comentados, es necesario formular otra hipótesis que explique en parte lo que puede ocurrir en otro gran número de enfermos.

Uno de los datos que es más constante entre los enfermos COVID-19 + es la linfopenia, que se asemeja a niveles cercanos a los que encontramos en un shock séptico y que se relaciona con mortalidad (18). *¿Qué puede explicar este hecho?* Sabemos con

seguridad que la infección por coronavirus tiende a ser subaguda (2-14 días)(21) en los que se lleva a cabo una respuesta inmune continuada que puede desencadenar el agotamiento de los linfocitos T, llevando al deterioro clínico al paciente.

Para ratificar este hecho en el estudio citogenético de células T CD8+ albergadas en los pulmones de pacientes infectados con SARS-CoV-2 graves se ha podido observar que se transcriben genes que sólo lo hacen en otras enfermedades en las que existe agotamiento de linfocitos T terminales, por ejemplo en algunos tipos de cánceres(22). Esto sugiere que los ancianos, quienes tienen menos reservas de células T (debido a la inmunosenescencia) no sean capaces de combatir la enfermedad y por el contrario, en aquellos que se recuperan de la infección se encuentran signos de expansión clonal de linfocitos T, así como la formación de memoria(9). Esta linfopenia puede derivar en un aumento de infecciones nosocomiales adquiridas en el hospital secundarias a patógenos que se asocian a la inmunosupresión. Para que entendamos mejor cómo funciona el decaimiento de la inmunidad en la infección grave por SARS-CoV-2 lo vamos a comparar con la que ocurre en la sepsis polimicrobiana(18):

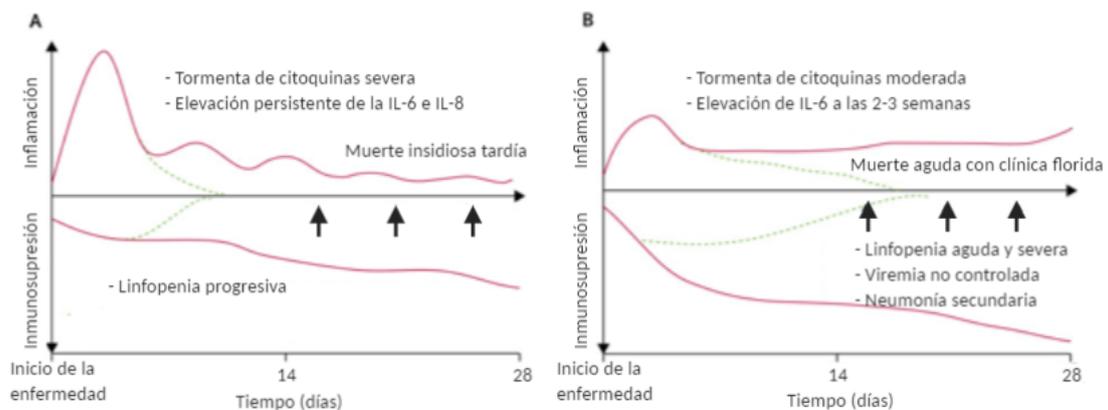


Figura 3. Imagen obtenida de: *Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis*; adaptación propia. **Evolución inmunitaria en sepsis polimicrobiana (A) y COVID-19 (B). La línea de puntos intercalados representa la tasa de recuperación. Las flechas son momentos en los que se produce infecciones secundarias.** En la figura podemos observar cómo la reacción inflamatoria es más severa y aguda en la sepsis bacteriana junto a una linfopenia progresiva, mientras que la caída de la inmunosupresión es mucho mayor en los primeros días de la infección por SARS-CoV-2 así como el grado de inflamación es mantenido. Esto implica que a mayor número de días menor es la tasa de recuperación (puntos discontinuos).

Algo que podemos destacar de la *figura 3* es que la muerte del paciente en infección por SARS-CoV-2 se produce finalmente por una clínica aguda que puede ser muy diversa ya que entran en juego varios factores simultáneamente; linfopenia, más viremia no controlada y la propia neumonía secundaria al proceso. La conclusión que podemos establecer es que a pesar de ser procesos similares (véase la linfopenia y la inflamación) estos deben de estar producidos por otros mecanismos o bien existen inferencias en la fisiopatología del COVID-19 que no explican en su totalidad el por qué se produce tanto el mantenimiento de la inflamación cómo el alto grado de inmunosupresión.

A su vez, a diferencia de la sepsis de origen bacteriano que dispone de un gran abanico de antibacterianos, en el caso del COVID-19 sólo existe un agente directo que ha demostrado frenar la replicación del virus mejor que el placebo (8). Sin embargo, esta hipótesis podría abrir la puerta a otra posibilidad, en este caso el objetivo de la terapia sería centrarse en estimular de algún modo la inmunidad adaptativa, de manera que produzcamos expansión celular de linfocitos T.

Actualmente, existen terapias como la IL-7 que están empezando evaluarse en algunos ensayos clínicos en sepsis, enfermedad en las que se observa el mismo patrón de desregulación de la inmunidad y que en teoría, nos permitiría el poder restaurar o mejorar esta respuesta inmunitaria. También se han propuesto inhibidores del eje PD-1/PDL-1 involucrados en tratamientos de otros procesos patológicos como cáncer, trasplantes de órganos...(23).

Sin embargo, este punto tiene dos limitaciones principales. Reiteramos que probablemente este no sea el único mecanismo por el que el SARS-CoV-2 provoque todas sus alteraciones en el organismo, es decir, simplemente podríamos tratar una parte que ante todo primero tendríamos que comprobar si está realmente sucediendo. Por lo que sería arriesgado el tratar a un paciente con esta terapia únicamente que además sólo ha demostrado su eficacia en otras infecciones que no funcionan de la misma manera que el coronavirus, como por ejemplo el VIH(24). Como todos los tratamientos, esta terapia no es inocua, podría desajustar la respuesta inmune alterando el eje de la cascada inflamatoria hacia un estado de hiperinflamación provocando una lesión mucho mayor(18). El uso de fármacos que restauran la función y/o la concentración de los linfocitos deberá ser por tanto evaluado mediante ensayos clínicos bien diseñados.

6.3 Disfunción endotelial y trombosis:

Hasta ahora somos conscientes de que la mortalidad se produce principalmente por dos vías. Una es el SDRA que acabará produciendo una insuficiencia respiratoria

hipoxémica y por otra parte una microcoagulación intravascular pulmonar que puede derivar en CID que conlleva fallo multiorgánico. No por ello tienen que ser procesos diferenciados, de hecho ambos comparten ciertas características: un estudio de lavado bronco alveolar pulmonar mostró como pacientes con SDRA presentaban un aumento de trombina además de depósitos de fibrina, (19). Es más, la propia hipoxemia podría agravar esta situación favorecedora de la activación de la coagulación.

Recapitulando, en algunos pacientes se encuentran datos de laboratorio que podrían indicar que existe una coagulopatía intravascular pulmonar, sin embargo, la gran mayoría de estos pacientes no llegaban a desarrollar CID (*Tabla 2*). Entonces, *¿qué ocurre para que se desarrolle Coagulación Intravascular Pulmonar (CIP)?* Sabemos que las células endoteliales que revisten los tejidos tienen una función crucial en la regulación de la hemostasia, la fibrinólisis y la permeabilidad de los vasos, y también que estas células se activan mediante la liberación de mediadores de la inflamación como son IL-6, IL-1 y TNF α , de hecho, es una de las principales hipótesis para explicar cómo se desencadena SDRA (mediante la “*Tormenta de citoquinas*”). Si esta desregulación inicia una cascada de coagulación que se desajusta el resultado podría ser una retroalimentación proinflamatoria con la formación de microtrombos en el pulmón (CIP), de ahí que encontremos Dímero D alterado en algunos pacientes y que este se asocie a un mal pronóstico.

Algunos estudios proponen que la disfunción endotelial previa causada por la senescencia y/o daño provocado por enfermedades crónicas cumplirían un papel primordial en la gravedad por la infección de SARS-CoV-2, explicando así, porqué pacientes ancianos y/o con comorbilidades tienen mayor riesgo de padecer una enfermedad con mayor tasa de morbilidad y mortalidad (25). No es el único agravante estudiado, existe una hipótesis que propone cómo la ventilación mecánica a presión positiva podría influir en el desarrollo de trombos pulmonares. En este caso la ventilación mecánica puede inducir un daño en el tejido alveolar que provoca la liberación de ácidos nucleicos y proteínas a través de las células endoteliales dañadas que podría agravar la inmutrombosis dado que ya no se reduce a un espacio limitado sino que se difunde por todo el pulmón (19).

Esta función endotelial defectuosa generada por diversos mecanismos ya mencionados junto con la reacción inflamatoria exagerada que se lleva a cabo en el alveolo podría derivar en un consumo de factores de coagulación y formación excesiva de trombina y plasmina lo que produce un desequilibrio en la hemostasia que implica la formación de

trombos a lo largo de todo el pulmón. Para que sea más orientativo utilizamos la siguiente imagen:

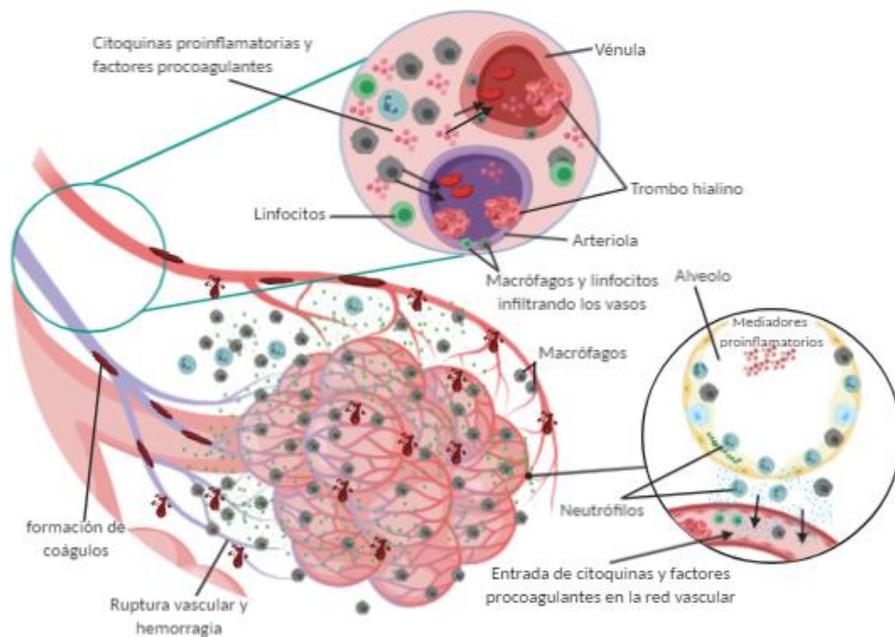


Figura 4. Imagen obtenida del artículo: “Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia”. Adaptación propia. Proceso teórico de formación del CIP en COVID-19. La respuesta inflamatoria descontrolada mediada por macrófagos frente al SARS-CoV-2, conlleva la disfunción endotelial y la posterior formación de microtrombosis pulmonar y hemorragia.

Todo esto podría orientarnos hacia el uso de terapia anticoagulante para aquellos pacientes graves para evitar que se desencadene esta respuesta. Una de las alternativas serían inyecciones de heparina de bajo peso molecular (HBPM). Sin embargo, en un estudio de 450 pacientes en el que se utilizaba este tratamiento a dosis profilácticas se confirmó que no confiere ventaja alguna sobre la supervivencia. Aunque, por otra parte, en aquellos pacientes en los que eran propensos a estados de procoagulación, ya mediante alta puntuación en escalas o Dímero D elevado (x6 veces mayor al LSN), sí que se pudo observar un aumento en la tasa de supervivencia (19).

A pesar de que se han realizado muy pocas autopsias, en este artículo podemos dilucidar que en gran parte de los pacientes se encontraban daño alveolar difuso junto con membranas hialinas, congestión capilar, edema, neumocitos activados y también microembolias pulmonares (26) lo que sugiere que la muerte del paciente sea provocada por ambos mecanismos fisiopatológicos (SDRA y CIP). Existen otros estudios que hablan de cierto porcentaje de pacientes en el que también se encuentran datos de CID, (17) que podrían verse implicados en la mortalidad. Para ello deberían de estudiarse posibles manifestaciones sistémicas, pero la evidencia es escasa y los casos son muy

individuales como para confirmar que realmente esta patología tiene un papel relevante en la inmunopatología(17).

Otra rama terapéutica que podríamos utilizar conjuntamente con la terapia anticoagulante sería la ya mencionada anteriormente con inhibidores de IL-6, o bien dado que se ha descubierto que los procesos de hipercoagulabilidad están relacionados con la escisión de la trombina que se lleva a cabo mediante la IL-1 α que es liberada por las propias plaquetas y los macrófagos, se propondría la utilización de *Anakinra* que es un inhibidor de IL-1 β y también de IL-1 α . Dado que su papel no está demostrado y conllevaría el exponer al paciente a un riesgo innecesario podemos llegar al consenso de que para actuar de una manera correcta ante un paciente COVID-19 lo más prudente sería diferenciar en grupos de pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar estados protrombóticos y en ellos utilizar terapias anticoagulantes junto con otros tratamientos adyacentes según el grado de inflamación.

Conclusión:

La importancia que radica en este trabajo no es fomentar una corriente de pensamiento rígida en lo que a tratamiento y cuidado del paciente se refiere, en general pretende concienciar sobre la compleja inmunopatología del virus, aunque se intentará dilucidar comparativamente entre aquellas hipótesis que mayor relevancia clínica están teniendo actualmente, de manera que pueda facilitar el entendimiento y el manejo de estos pacientes a la hora de la terapéutica.

La mayor limitación de la investigación sobre la enfermedad es que, en estos momentos, se sigue llevando a cabo y cada día aparecen manifestaciones nuevas desconocidas hasta la fecha. Además, los hallazgos que se han descubierto en las investigaciones son preliminares por lo que complica que exista alguna conclusión firme sobre la inmunopatología de la enfermedad.

Algunas posibles teorías requieren un largo periodo de tiempo para que se confirmen y somos conscientes de que la mejor manera para combatir una infección viral es mediante antivirales o bien mediante la vacunación. Lo ideal sería la aparición de una vacuna, de manera que se crease una inmunidad global, así nuestro cuerpo generaría inmunidad adaptativa y no sería necesario el uso de medidas de prevención. Dado que en este campo los fármacos aún son limitados y las vacunas están en vías de desarrollo, es necesario incidir en las medidas de prevención del contagio, como la distancia o el lavado de manos.

Tras la revisión que hemos realizado podemos concluir que la mayoría de los estudios optan por una visión individualizada de la enfermedad, clasificando a los pacientes en subgrupos en los que llevar a cabo una terapia específica que realmente aporte un beneficio al enfermo siempre bajo el precepto deontológico "*primum non nocere*".

BIBLIOGRAFÍA

1. Actualizacion_115_COVID-19.pdf [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_115_COVID-19.pdf
2. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 5 de marzo de 2020 [citado 17 de mayo de 2020];382(10):970-1. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 30 de abril de 2020 [citado 15 de mayo de 2020];382(18):1708-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
4. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 21 de mayo de 2020];92:214-7. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30053-9/abstract](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30053-9/abstract)
5. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2016 [citado 17 de mayo de 2020];14(8):523-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097822/>
6. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* [Internet]. [citado 17 de mayo de 2020];12(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138423/>
7. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* [Internet]. 19 de febrero de 2020 [citado 17 de mayo de 2020];200432. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020200432>
8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 22 de mayo de 2020 [citado 25 de mayo de 2020];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
9. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 6 de mayo de 2020];217(6):e20200678. Disponible en: <https://rupress.org/jem/article/doi/10.1084/jem.20200678/151725/The-many-faces-of-the-antiCOVID-immune-responseA>
10. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* [Internet]. 28 de abril de 2020 [citado 18 de mayo de 2020];323(16):1610-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7057172/>
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 7 de abril de 2020 [citado 18 de mayo de 2020];323(13):1239-42. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>

12. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses* [Internet]. junio de 2012 [citado 18 de mayo de 2020];4(6):1011-33. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/4/6/1011>
13. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* [Internet]. 27 de marzo de 2020 [citado 18 de mayo de 2020];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7100515/>
14. Wen W, Su W, Tang H, Le W, Zhang X, Zheng Y, et al. Immune Cell Profiling of COVID-19 Patients in the Recovery Stage by Single-Cell Sequencing. *medRxiv* [Internet]. 31 de marzo de 2020 [citado 18 de mayo de 2020];2020.03.23.20039362. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20039362v2>
15. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 18 de mayo de 2020];130(5):2620-9. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/137244>
16. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* [Internet]. marzo de 2020 [citado 18 de mayo de 2020];395(10229):1033-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620306280>
17. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research* [Internet]. 30 de abril de 2020 [citado 14 de mayo de 2020];cva106. Disponible en: <https://academic.oup.com/cvres/advance-article/doi/10.1093/cvr/cvaa106/5826160>
18. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. abril de 2020 [citado 6 de mayo de 2020];S2213260020302174. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020302174>
19. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology* [Internet]. mayo de 2020 [citado 14 de mayo de 2020];S2665991320301211. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2665991320301211>
20. Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G, La Rosée P, Balzer F, Schenk T, et al. Hyperferritinemia in Critically Ill Patients*. *Critical Care Medicine* [Internet]. abril de 2020 [citado 25 de mayo de 2020];48(4):459-465. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2020/04000/Hyperferritinemia_in_Critically_Ill_Patients_.3.aspx
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 15 de febrero de 2020 [citado 15 de mayo de 2020];395(10223):497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/abstract)
22. Yaqinuddin A, Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents. *Med Hypotheses* [Internet]. julio de 2020 [citado 20 de mayo de 2020];140:109777. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194824/>
23. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Menéndez R, Mendez R, Kelvin DJ, Torres A. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. *Journal of Infection* [Internet]. mayo de 2020 [citado 25 de mayo de 2020];80(5):e23-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320301109>

24. Levy Y, Lacabaratz C, Weiss L, Viard J-P, Goujard C, Lelièvre J-D, et al. Enhanced T cell recovery in HIV-1–infected adults through IL-7 treatment. *J Clin Invest* [Internet]. 1 de abril de 2009 [citado 20 de mayo de 2020];119(4):997-1007. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/38052>
25. 2020 Cardiovascular Research.pdf.
26. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 6 de mayo de 2020 [citado 21 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M20-2003>

ANEXO

Anexo I: Actualización nº 118. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 27/05/2020 (datos consolidados a las 12:00 horas del 27/05/2020). Fuente: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección general de salud pública, calidad e innovación. Secretaría general de sanidad. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España.

Situación en España

Tabla 3: Casos de COVID-19 confirmados totales, diagnosticados el día previo y diagnosticados o con fecha de inicio de síntomas en los últimos 14 y 7 días en España a 26/05/2020

CCAA	Casos Totales*	Casos diagnosticados el día previo	Casos diagnosticados en los últimos 14 días		Casos diagnosticados en los últimos 7 días		Casos diagnosticados con fecha de inicio de síntomas en los últimos 14d.		Casos diagnosticados con fecha de inicio de síntomas en los últimos 7d.	
			Nº	IA**	Nº	IA**	Nº	IA**	Nº	IA**
Andalucía	12.609	4	141	1,68	54	0,64	21	0,25	6	0,07
Aragón	5.638	15	276	20,92	109	8,26	48	3,64	14	1,06
Asturias	2.399	0	23	2,25	5	0,49	6	0,59	1	0,10
Baleares	2.118	5	124	10,79	25	2,17	21	1,83	3	0,26
Canarias	2.326	3	59	2,74	26	1,21	12	0,56	3	0,14
Cantabria	2.289	0	34	5,85	18	3,10	10	1,72	0	0,00
Castilla La Mancha	16.984	0	401	19,73	141	6,94	73	3,59	12	0,59
Castilla y León	18.631	9	567	23,63	245	10,21	67	2,79	20	0,83
Cataluña	57.749	93	2.619	34,12	1.360	17,72	370	4,82	65	0,85
Ceuta	129	0	13	15,33	8	9,44	3	3,54	0	0,00
C. Valenciana	11.100	6	285	5,70	125	2,50	37	0,74	9	0,18
Extremadura	2.955	0	29	2,72	11	1,03	4	0,37	2	0,19
Galicia	9.113	2	89	3,30	46	1,70	16	0,59	3	0,11
Madrid	68.266	81	1.773	26,61	702	10,54	214	3,21	44	0,66
Melilla	121	0	2	2,31	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Murcia	1.588	1	47	3,15	22	1,47	9	0,60	1	0,07
Navarra	5.206	7	128	19,57	44	6,73	21	3,21	7	1,07
País Vasco	13.504	5	221	10,01	58	2,63	31	1,40	6	0,27
La Rioja	4.044	0	32	10,10	8	2,53	11	3,47	3	0,95
ESPAÑA	236.769	231	6.863	14,59	3.007	6,39	974	2,07	199	0,42

*Casos totales confirmados por PCR hasta el 10 de mayo, y por PCR e IgM (sólo si sintomatología compatible) según la nueva estrategia de vigilancia desde el 11 de mayo.

** IA: Incidencia acumulada (casos diagnosticados/100.000 habitantes)

**Se está realizando una validación individualizada de los casos por lo que puede haber discrepancias respecto a la notificación de días previos*

Tabla 4: Casos de COVID-19 que han precisado hospitalización, ingreso en UCI y fallecidos (total y con fecha de hospitalización/ingreso en UCI/fallecimiento en los últimos 7 días) por Comunidades Autónomas en España a 26/05/2020 (datos consolidados a las 12:00 horas del

CCAA	Casos que han precisado hospitalización		Casos que han ingresado en UCI		Fallecidos	
	Total*	Con fecha de ingreso en los últimos 7 días	Total*	Con fecha de ingreso en UCI en los últimos 7 días	Total**	Con fecha de defunción en los últimos 7 días
Andalucía	6.245	20	770	2	1.404	0
Aragón	2.642	19	267	2	826	1
Asturias	1.099	4	122	0	310	0
Baleares	1.163	6	165	0	209	0
Canarias	946	3	179	0	151	1
Cantabria	1.042	3	79	0	202	0
Castilla La Mancha	9.251	22	647	3	2.945	2
Castilla y León	8.563	27	547	0	1.922	4
Cataluña	29.137	54	2.977	1	5.583	9
Ceuta	12	2	4	0	4	0
C. Valenciana	5.739	10	719	1	1.332	1
Extremadura	1.765	9	110	0	507	3
Galicia	2.917	2	329	1	608	6
Madrid	41.945	88	3.544	3	8.691	6
Melilla	44	0	3	0	2	0
Murcia	674	1	112	0	148	1
Navarra	2.034	0	135	0	490	0
País Vasco	6.956	10	574	0	1.424	0
La Rioja	1.483	3	91	0	360	5
ESPAÑA	123.657	283	11.374	13	27.118	39

Los casos confirmados no provienen de la suma de pacientes hospitalizados, curados y fallecidos, ya que no son excluyentes. Pacientes fallecidos y curados pueden haber precisado hospitalización y por tanto computar en ambos grupos. Los pacientes que han precisado UCI también computan en los pacientes que han requerido hospitalización.

*Se está realizando una validación individualizada de los casos por lo que puede haber discrepancias respecto a la notificación agregada de días previos.

** Se está realizando una validación de los casos fallecidos que permitirá corregir la serie histórica que se actualizará semanalmente. Únicamente se suman al total de forma diaria los casos en los que consta como fecha de fallecimiento la del día previo a la hora de elaboración del presente informe.

Situación internacional (datos consultados a las 12:30 horas del 27/05/2020)

Tabla 5: Casos confirmados de COVID-19 en Europa¹. Casos totales: 2.028.795

Casos		Casos		Casos		Casos	
Rusia	370.680	Polonia	22.303	Grecia	2.892	Georgia	732
Reino Unido	265.227	Ucrania	21.905	Bulgaria	2.460	San Marino	666
España	236.769	Rumanía	18.594	Bosnia y Herzegovina	2.416	Malta	611
Italia	230.555	Austria	16.510	Croacia	2.244	Montenegro	324
Alemania	179.364	Dinamarca	11.428	Macedonia del Norte	2.015	Islas Faroe	187
Turquía	158.762	Serbia	11.227	Estonia	1.834	Gibraltar	155
Francia	145.555	Chequia	9.050	Islandia	1.804	Mónaco	98
Bélgica	57.455	Noruega	8.364	Lituania	1.639	Liechtenstein	83
Países Bajos	45.578	Armenia	7.402	Eslovaquia	1.513		
Bielorrusia	38.059	República de Moldavia	7.305	Eslovenia	1.469		
Suecia	34.440	Finlandia	6.628	Letonia	1.053		
Portugal	31.007	Azerbaiyán	4.403	Albania	1.029		
Suiza	30.776	Luxemburgo	3.995	Chipre	939		
Irlanda	24.735	Hungría	3.793	Andorra	763		

¹ Datos consultados (orden alfabético): **Alemania** (Robert Koch Institut), **Austria** (Ministerio de sanidad), **Bélgica** (Service Public Fédéral Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement), **Bielorrusia** (Ministerio de Sanidad), **Francia** (Santé Publique France), **Irlanda** (Ministerio de Sanidad), **Italia** (Ministerio de Sanidad), **Países Bajos** (National Institute for Public Health and the Environment), **Polonia** (Ministerio de Sanidad), **Portugal** (Dirección General de Salud), **Reino Unido** (Public Health England), **Rumanía** (Instituto Nacional de Salud Pública), **Rusia** (Ministerio de Sanidad), **Suecia** (Public Health Agency of Sweden), **Suiza** (Office Fédéral de la Santé Publique), **Turquía** (Ministerio de Sanidad), **Ucrania** (Cabinet of Ministers of Ukraine). **Resto de países:** Página web de la Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC)

Tabla 6: Casos confirmados de COVID-19 fuera de Europa. Se incluyen los quince países con más casos confirmados en cada continente.⁵

América	Casos	África	Casos	Asia-Oceanía	Casos
Estados Unidos	1.662.414	Sudáfrica	24.264	India	151.767
Brasil	391.222	Egipto	18.756	Irán	137.724
Perú	129.751	Argelia	8.697	China	84.544
Canadá	86.647	Nigeria	8.344	Arabia Saudí	74.795
Chile	77.961	Marruecos	7.577	Pakistán	59.151
México	74.560	Ghana	7.117	Qatar	47.207
Ecuador	37.355	Camerún	5.362	Bangladesh	38.292
Colombia	23.003	Sudan	3.976	Singapur	32.343
República Dominicana	15.264	Guinea	3.358	Emiratos Árabes Unidos	31.086
Argentina	13.215	Senegal	3.161	Indonesia	23.165
Panamá	11.447	R. D. del Congo	2.545	Kuwait	22.575
Bolivia	7.136	Djibouti	2.468	Israel	16.771
Honduras	4.401	Gabón	2.238	Japón	16.623
Guatemala	3.954	Somalia	1.711	Filipinas	14.669
Puerto Rico	3.324	Kenia	1.348	Afganistán	11.831
Casos confirmados a nivel global: 5.451.532					
Fallecidos: 345.752					

⁵ Datos consultados (orden alfabético): **Arabia Saudí** (OMS), **Bangladesh** (Ministerio de Sanidad), **Brasil** (Ministerio de Sanidad), **Canadá** (Gobierno de Canadá), **Chile** (Ministerio de Sanidad), **China** (Chinese Center for Disease Control and Prevention), **Corea del Sur** (Ministerio de Sanidad), **Ecuador** (Ministerio de Sanidad), **Emiratos Árabes Unidos** (Ministerio de Sanidad), **Estados Unidos** (Centers for Disease Control and Prevention), **India** (Ministerio de Sanidad), **Irán** (OMS), **Israel** (Ministerio de Sanidad), **Japón** (Ministerio de Sanidad), **México** (Ministerio de Sanidad), **Pakistán** (Ministerio de Sanidad), **Perú** (Ministerio de Sanidad), **Qatar** (Ministerio de Sanidad). **Resto de países**: páginas web de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC)

Tabla HScore; Extraída del artículo “COVID-19 consider cytokine storm syndromes and immunosuppression”(16)

Temperatura	
<38.4°C	0
38.4-39.4°C	33
>39.4°C	49
Organomegalia	
No	0
Hepato o esplenomegalia	23
Hepato y esplenomegalia	38
Número de citopenias	
1 linaje	0
2 linajes	24
3 linajes	34
Triglicéridos(mmol/L)	
<1.5 mmol/L	0
1.5-4.0 mmol/L	44
>4.0 mmol/L	64
Fibrinógeno g/L	
>2.5 g/L	0
≤2.5 g/L	30
Ferritina ng/mL	
<2000 ng/ml	0
2000-6000 ng/ml	35
>6000 ng/ml	50
Aspartato aminotransferasa (AST)	
<30 IU/L	0
≥30 IU/L	19
Hemofagocitosis en el aspirado medular	
No	0
Si	35
Inmunosupresión conocida	
No	0
Si	18

Esta tabla calcula la posibilidad de padecer LHH. Una puntuación > 169 sería específico para LHH con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 86%.

Algunos datos curiosos de las autopsias (26):

- Se encontraron ARN viral en órganos como pulmón, riñón, hígado y corazón.
- Incluso hasta 7 días después de la muerte podíamos observar que los títulos virales en hisopos mantenían sus niveles en la faringe.
- Para detectar si existe la replicación postmortem es necesario encontrar agentes intermedios de la replicación (ARN antígenómico) pero la PCR no es capaz de discriminar entre genómico y antígenómico.