



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

---

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

**Trabajo de fin de grado**

Autor: Diego López Monge

Dirigido por: Dr. César Aldecoa Álvarez-Santullano y Dr. Jesús Francisco Bermejo Martín  
Departamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia-Ginecología, Nutrición-Bromatología,  
Psiquiatría, Historia de la Ciencia

Servicio de Anestesiología y Reanimación

Hospital Universitario Río Hortega

Curso académico 2019-2020

## ÍNDICE

|  | PÁG |
|--|-----|
| 1. RESUMEN.....                                    | 3   |
| 2. INTRODUCCIÓN.....                               | 4   |
| 3. JUSTIFICACIÓN.....                              | 7   |
| 4. OBJETIVOS.....                                  | 7   |
| 5. HIPÓTESIS.....                                  | 7   |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS.....                         | 8   |
| 7. REVISIÓN.....                                   | 8   |
| 7.1. Patogénesis del virus.....                    | 8   |
| 7.2. Teoría de la tormenta de citoquinas.....      | 10  |
| 7.3. Disregulación de la inmunidad adaptativa..... | 13  |
| 7.4. Disfunción endotelial y trombosis.....        | 14  |
| 8. CONCLUSIONES.....                               | 17  |
| 9. BIBLIOGRAFÍA.....                               | 19  |
| 10. ANEXOS.....                                    | 21  |

### Abreviaturas

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo.

COVID-19: Coronavirus 2019.

SARS-CoV: Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo.

SARS-MERS: Coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente.

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

ACE2: Enzima convertidora de angiotensina II.

PAMP: patrón molecular asociado a patógenos.

DAMP: patrones moleculares asociados al daño.

SAM: Síndrome de activación de macrófagos.

LHH: linfocitosis hemafagocítica secundaria.

CID: coagulación intravascular diseminada.

CIP: coagulación intravascular pulmonar

## 1. RESUMEN

Desde su aparición, a principios de diciembre de 2019 en Wuhan, la infección por SARS-CoV-2 ha sido una causa creciente de mortalidad y morbilidad internacional. La enfermedad que provoca (COVID-19) varía desde manifestaciones leves a casos más graves con hipoxemia y desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda. El SARS-CoV-2 ingresa en el organismo a través de la vía aérea. Una vez llegado al alveolo, interacciona con los neumocitos tipo II, logrando su replicación y provocando la apoptosis de estas células. Esto va a provocar una intensa respuesta inmunitaria. El objetivo de este TFG es realizar una revisión bibliográfica sobre las diferentes hipótesis que se tienen hasta el momento de la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2. Describir la respuesta inmunológica que se produce en el paciente COVID-19. Analizar los diferentes tratamientos que se han planteado y explicar los pros y los contras en relación a la infección por SARS-CoV-2.

El mecanismo inmunopatológico de la infección por el SARS-CoV-2 consiste en una respuesta inmunológica disregulada, destacada por una liberación excesiva de algunas citoquinas y un estado de hiperinflamación que semeja un síndrome de activación macrófaga, una sobreexpresión de la inmunidad innata que se asocia a un agotamiento progresivo de la reserva linfocitaria y a linfopenia. La reacción inflamatoria puede conducir a disfunción endotelial provocando un fenómeno de inmunotrombosis y determinando un estado de hipercoagulabilidad pulmonar. Sin embargo, a pesar del trabajo en estas dianas terapéuticas, no se ha conseguido un tratamiento definitivo para el virus.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, citoquinas, tormenta de citoquinas, linfopenia, coagulación intravascular pulmonar.

## 2. INTRODUCCIÓN

A principios de diciembre de 2019 se identificaron los primeros casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan, China. Estos pacientes presentaron una gran variedad de síntomas como fiebre, disnea, tos seca y hallazgos radiológicos de opacidades en vidrio esmerilado pulmonares bilaterales(1). El patógeno causante se ha identificado como un nuevo betacoronavirus de ARN con envoltura, actualmente denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)(2).

Desde su aparición, la cepa de coronavirus de 2019 (COVID-19) ha sido una causa creciente de mortalidad y morbilidad internacional. Esta devastación global, se debe en parte a la naturaleza de la transmisión viral, ocurriendo la propagación del virus a través de gotas expulsadas por el individuo enfermo al estornudar o al toser, o a través del contacto directo(3,4). Los viriones de SARS-CoV-2 se eliminan durante todo el curso clínico, por lo que los pacientes con COVID-19 pueden propagar la infección durante el período de incubación, durante el curso sintomático y durante el período de recuperación clínica(1). Además, la mayoría de los pacientes con enfermedad grave desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), un fenómeno clínico marcado por el desarrollo de infiltrados bilaterales e hipoxemia y definido como la disminución del cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (3,4).

El día 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud, declara dicho brote como una pandemia, debido a su extensión exponencial en casi todos los países del mundo(5). Los brotes anteriores de coronavirus incluyen el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en 2002 y el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV) en 2012, considerados como una amenaza para la salud pública(3,6). Dichas epidemias han causado más de 10.000 casos acumulados en las últimas dos décadas, con tasas de mortalidad del 10% para el SARS-CoV y del 37% para el MERS-CoV(2).

El número básico de reproducción ( $R_0 = 2-2.5$ ) de la transmisión del SARS-CoV-2, es más alto que el del SARS-CoV o el del influenza A H1N1 (que causó un brote en 2009), lo que indica mayor gravedad y dificultad de control epidémico que en anteriores pandemias. Por otro lado, los pacientes con COVID-19 presentan una mayor carga viral (hasta mil millones de copias de ARN por milímetro de esputo) y un largo periodo de eliminación del virus(5). La resistencia a largo plazo del virus en superficies contaminadas es mayor que la registrada en epidemias anteriores, teniendo una vida media en aerosoles, cobre, cartón, acero inoxidable y plástico de 1.5 h, 1 h, 3.4 h, 5.6 h y 6.8 h respectivamente(1).

Tabla 1: Diferencias y similitudes entre las diferentes pandemias por coronavirus más recientes. Elaboración propia.

|  | SARS-CoV                   | MERS-CoV                   | SARS-CoV-2                    |
|--|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Período de incubación                      | 2-7 días                   | 5 días                     | 2-14 días                     |
| Receptor de entrada                        | ECA2                       | DPP4                       | ECA2                          |
| Inicio de transmisión                      | Período sintomático        | Período sintomático        | Período de incubación         |
| Inicio de la enfermedad (tras infección)   | En los 13 días posteriores | En los 13 días posteriores | En los 10 días posteriores    |
| Presentación clínica                       | General                    | General                    | Fundamentalmente respiratoria |
| Alteraciones en la radiología de tórax     | 60-100%                    | 90-100%                    | 98%                           |
| Tasa de mortalidad                         | 10%                        | 37%                        | 2,8%                          |
| Cuidados intensivos y ventilación mecánica | 20-30%                     | 50-89%                     | 10-15%                        |

Para dar una idea de la magnitud de esta pandemia, podemos señalar que a fecha 27 de mayo de 2020, el número global de casos confirmados de COVID-19 es de 5.451.532 y el número de fallecidos es de 345.752, siendo Estados Unidos el país que más casos acumula con 1.662.414 casos. El número total de casos en Europa asciende a 2.028.795 casos confirmados. En España el número total de casos confirmados es de 236.769, de los cuales 123.657 han requerido hospitalización y 11.374 ingreso en UCI. La cifra de fallecidos en España hasta la fecha es de 27.118 (Anexos I)(7).

Las comorbilidades asociadas en pacientes con COVID-19 pueden llevar a un mal pronóstico. Se han identificado la hipertensión, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad cardiovascular como factores de riesgo significativos para los pacientes infectados por SARS-CoV-2(8).

La infección del SARS-CoV-2 comienza con la unión de la proteína “spike” (codificada por el gen estructural S) del virus al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) del neumocito tipo II(5,9). La enzima convertidora de angiotensina 2 es una proteína de membrana tipo 1 expresada en el pulmón, riñón, corazón e intestino, estando asociada principalmente con enfermedades cardiovasculares y una clínica muy florida cuando se produce la inactivación de la misma(9).

La entrada se producirá por endocitosis, conllevando a la replicación viral en el interior del citoplasma. El mecanismo patogénico del virus y el aumento de la síntesis proteica causan la lisis del neumocito tipo II, conduciendo a lesión pulmonar. La liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMP), como el contenido intracelular y las proteínas liberadas por lesión tisular, y de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), tales como ARN viral o fosfolípidos oxidativos, provocan la activación de los macrófagos circundantes del tejido pulmonar. Dichos macrófagos han sido implicados en el proceso de daño endotelial que inicia el SDRA(1,4).

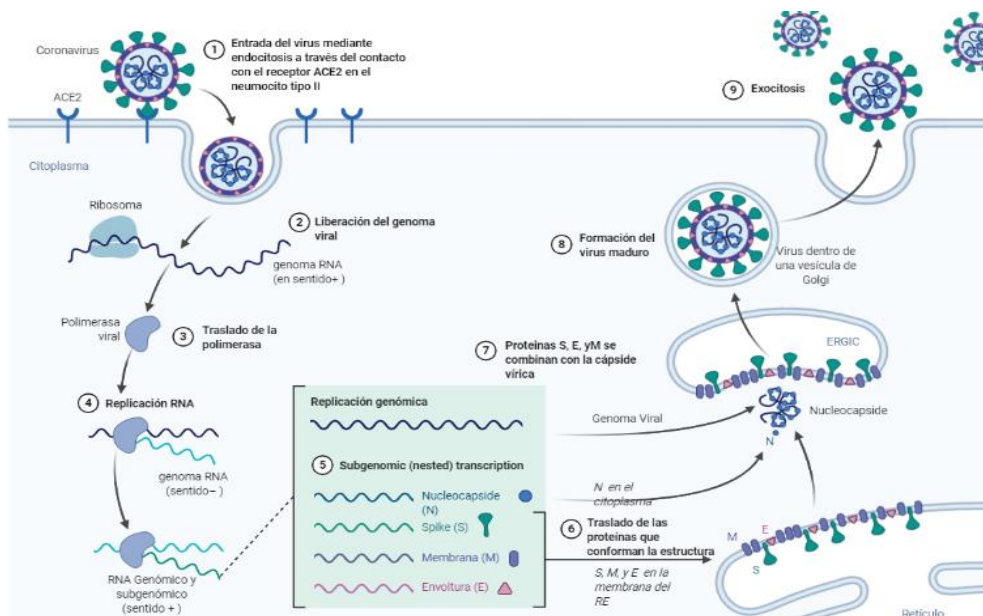


Figura 1: **Ciclo de Replicación del Coronavirus.** Tras la unión de la glicoproteína S al receptor ACE2 del neumocito tipo II, se produce la endocitosis viral al interior de la célula. La replicación ocurre a través de la ARN polimerasa dependiente de ARN e implica la transcripción discontinua de ARN mensajero subgenómico que codifica seis marcos de lectura abiertos principales de los coronavirus y proteínas accesorias múltiples(5). Cuando se completa la síntesis y formación del virus maduro, éste es liberado por exocitosis. Fuente: Adaptación propia de un modelo de la página BioRender.com

A nivel general, existen dos vertientes principales en la terapéutica de las infecciones virales. Por un lado, el bloqueo de la entrada o la replicación viral, y por otro, la promoción de una inmunidad celular y humoral duradera para la población mediante la vacunación. Actualmente, el remdesivir es el único fármaco aprobado por la Agencia de Medicamentos y Alimentación capaz de limitar la entrada o la replicación viral(10). Por otro lado, las vacunas en desarrollo se encuentran en las primeras fases de ensayo(4).

Hasta el momento, los predictores más importantes de la gravedad de la enfermedad provocada por COVID-19 se han relacionado con la activación o la supresión de la respuesta inmunitaria del huésped(4). Además, se considera que el posible futuro de la investigación farmacológica de la infección por COVID-19 se encuentra en el conocimiento de la acción del virus y los procesos inmunológicos desencadenantes en

el huésped, con el objetivo de obtener un tratamiento eficaz acorde a la inmunidad del individuo. Por lo tanto, hemos realizado una revisión de la inmunopatología del SARS-CoV-2, indagando en las diferentes teorías sobre el comportamiento y la fisiología del virus, con el fin de obtener una visión global de la respuesta del sistema inmune a la infección y las posibles dianas de actuación.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La pandemia causada por el COVID-19 ha supuesto un gran problema en la salud global. La gran velocidad de propagación y la falta de recursos para la detección temprana y manejo del virus, ha demostrado que el mundo no se encontraba preparado para una situación de tal envergadura, obligando a muchos países al confinamiento y al cierre de sus fronteras. Todo esto ha llevado a una concienciación global sobre la necesidad de apoyar y potenciar al sistema sanitario y la investigación médica, con el objetivo de encontrar una solución ante dicha incertidumbre. El conocimiento de la inmunopatología del virus es básico para determinar y prever el curso de la enfermedad. Esto nos permitirá incidir en los procedimientos terapéuticos correctos para preservar y garantizar la salud de los individuos afectados. Por ello, hemos llevado a cabo un estudio y una revisión sobre la infección causada por SARS-CoV-2 y la consecuente respuesta del sistema inmunitario, con el objetivo de lograr un correcto entendimiento de la enfermedad y poder abordarla adecuadamente.

### **4. OBJETIVOS**

Realizar una revisión exhaustiva de las diferentes hipótesis que se tienen hasta el momento de la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2. Describir la respuesta inmunológica que se produce en el paciente COVID-19. Comparar procesos patológicos similares que se puedan ajustar al modelo patogénico del SARS-CoV-2. Analizar los diferentes tratamientos que se han planteado y explicar los pros y los contras en relación a la infección por SARS-CoV-2.

### **5. HIPÓTESIS**

El mecanismo inmunopatológico de la infección por el SARS-CoV-2 consiste en una respuesta inmunológica disregulada, destacada por 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.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

Hemos realizado una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, Embase y Cochrane Library. Hemos identificado 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, hemos incluido 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, hemos seleccionado 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 de un total de 25 artículos y revisiones.

## **7. REVISIÓN**

Actualmente, se está planteando la interacción del daño endotelial mediado por el virus, efectos de señalización del receptor patógeno, y alteraciones en la hemostasia y en la coagulación como base patológica de la clínica heterogénea observada en pacientes(11).

Para conocer la fisiología del SARS-CoV-2 es necesario saber cómo infecta al individuo, como se desarrolla en el interior del huésped y qué procesos inmunopatológicos desencadena.

### **7.1 Patogénesis del virus**

Los coronavirus humanos son virus ARN de cadena positiva con envoltura pertenecientes al orden *Nidovirales*(6). La proteína S es la proteína estructural que confiere al coronavirus de su forma característica en "corona". La proteína S está compuesta de unos 1.200 aminoácidos de largo y pertenece a las denominadas



proteínas de fusión viral de clase I, y es la proteína que permite la unión al receptor celular, el tropismo y la patogénesis(12).

Durante el curso clínico de la infección y la enfermedad, el individuo infectado libera viriones a través de los fluidos corporales, como son las gotas respiratorias y secreciones salivales que se expulsan al toser o estornudar; o incluso a través de las heces y la orina. Esto permite la transmisión persona a persona, por medio del contacto directo o de la propagación aérea del virus. El virus penetra en el interior del sujeto a través del sistema respiratorio, permitiendo el contacto del mismo con los neumocitos tipo II, que se localizan en los alveolos pulmonares(1,3).

Durante la infección, 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(1,12,13).

Por otro lado, los PAMP y DAMP liberados por la lisis celular y el virus serán reconocidos por los receptores tipo toll, provocando una oleada de quimiocinas. Estas quimiocinas permitirán la migración y activación de macrófagos, conduciendo a la destrucción de las paredes alveolo-capilares. A nivel microscópico, se producirá la pérdida del interfaz entre el estroma circundante y el espacio intraalveolar, provocando la apoptosis del neumocito tipo II, filtrándose el líquido y llenando los sacos alveolares(1,4).

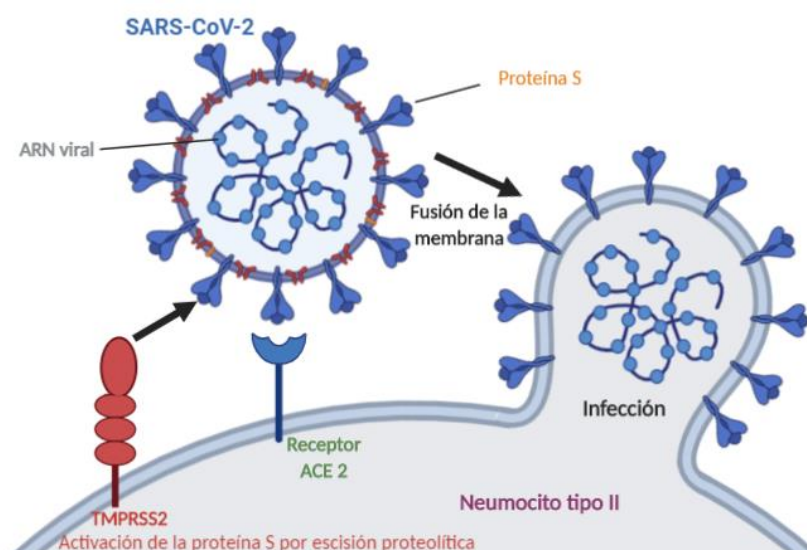
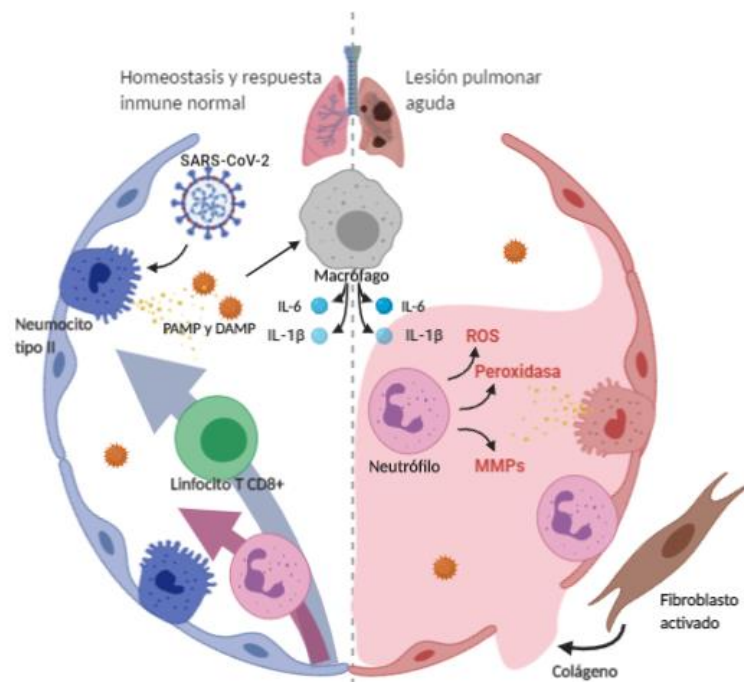


Figura 2: **Proceso de infección del SARS-CoV 2 sobre un neumocito de tipo II.** La serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) permite la activación de la proteína S viral a través de la escisión proteolítica de la misma, produciéndose la fusión de las membranas del virus y la célula a través de la subunidad 2 de la proteína S. Esto determina la infección del neumocito tipo II. Fuente: Elaboración propia.

Es probable que los DAMP y los PAMP se generen durante la infección inicial, provocando la activación de múltiples vías de la inmunidad innata a través de la activación de sistemas de reconocimiento como TLR, NLPR3 o la activación del inflammasoma. La transducción de la señal resultante impulsa la producción de citoquinas, provocando la expresión de genes antivirales en células vecinas, el reclutamiento de células inmunes innatas y adaptativas que tendrán diferentes funciones en la inmunidad antiviral y la homeostasis tisular(4).

## 7.2 Teoría de la tormenta de citoquinas

La cascada inflamatoria iniciada por los macrófagos contribuirá al daño tisular y al control viral. La producción de interferón I y III promueve el desarrollo de defensas antivirales intracelulares en las células epiteliales circundantes, con el objetivo de limitar la diseminación viral. También se producirá liberación de IL-6 e IL-1 $\beta$  (aunque en estos momentos, la elevación de la IL-1 está discutida), que permitirá el reclutamiento de células T citotóxicas y neutrófilos (figura 3)(4).



**Figura 3: Regulación de la inmunidad innata en el alveolo ante la infección por SARS-CoV-2:** Los DAMP y PAMP producidos por la lisis celular ante la infección viral provocan la activación de macrófagos, los cuales liberarán IL-6 e IL-1 $\beta$ . Esto provoca la quimiotaxis de neutrófilos y linfocitos T CD8+ limitando la replicación del virus mediante la liberación de metaloproteasas, peroxidasas y especies reactivas de oxígeno (ROS) como vemos en la parte izquierda de la imagen. Sin embargo, la respuesta inmune prolongada lleva a daño tisular y alteración de la permeabilidad del intersticio, provocando que el alveolo se llene de líquido, alterándose la ventilación-perfusión y produciendo insuficiencia respiratoria hipoxémica que condicionará el SDRA. Fuente: Adaptación propia de imagen del artículo: "The many faces of anti-COVID immune response".

Esta tormenta de citoquinas se verá reflejada en los pacientes con COVID-19, que presentarán niveles elevados de IL-6 e IL-1 $\beta$  en sangre. Se ha observado que la

elevación de IL-6 es directamente proporcional a la necesidad de utilización de ventilación mecánica(14). Además, la elevación de IL-1 $\beta$  provoca un mecanismo de lisis celular programada mediado por inflammasoma, produciéndose la liberación de proteínas y factores citoplasmáticos (se libera lactato deshidrogenasa entre otros, que se trata de un marcador de destrucción tisular). Todo ello provoca una elevación de las citoquinas inmunes innatas, que es la base de la hipótesis de la “tormenta de citoquinas” como mecanismo responsable del daño y toxicidad orgánica que se produce en las infecciones por COVID-19(4). Por otro lado, tendrá lugar el reclutamiento de neutrófilos mediado por las mismas citoquinas, lo que podría explicar la correlación entre la mortalidad y la neutrofilia encontrada en estos pacientes(15).

Se ha observado que en los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas, asociado al tratamiento con antígenos quiméricos de los receptores modificados de las células T o CART, se produce una tormenta de citoquinas muy similar a la vista en la infección por COVID-19(16). También, se ha asociado a dicha liberación excesiva de citoquinas el síndrome de activación de macrófagos (SAM) que se produce en la linfocitosis hemafagocítica secundaria (LHH)(16,17). Esto plantea la posibilidad de enfocarse en las mismas dianas terapéuticas de dichas enfermedades, que se centran en el bloqueo de las interleucinas circulantes(16).

Tabla 2: Diferencias entre los procesos patológicos vinculados a LHH y COVID-19.

Elaboración propia.

|                                     | CID vinculado a LHH  | CIP vinculado a COVID-19                         |
|-------------------------------------|--|--|
| <b>Inicio</b>                       | Agudo  | Subagudo   |
| <b>Hepatomegalia/Esplenomegalia</b> | Presente   | Ausente  |
| <b>Compromiso pulmonar</b>          | 50%  | 100%   |
| <b>Lesión vascular</b>              | Extravascular  | Microhemorrágica pulmonar                        |
| <b>Parámetros de laboratorio</b>    |  |  |
| <b>Ferritina</b>                    | $\geq 10.000-100.000$ ng/mL  | 500-3000 ng/mL                                   |
| <b>Función hepática</b>             | Alteración de los niveles de fibrinógeno y factores de coagulación.<br>Elevación de troponinas | Preservada (+/-)                                 |
| <b>Troponina T</b>                  | +  | ++ (relación directa asociada a peor pronóstico) |
| <b>Evolución</b>                    | CID secundaria a SAM   | CIP puede o no evolucionar a CID                 |
| <b>Causas de muerte</b>             | Shock Distributivo   | SDRA   |

CID: Coagulación intravascular diseminada, LHH: linfocitosis hemafagocítica, SAM:

Síndrome de activación de macrófagos CIP: coagulación intravascular pulmonar.

Podemos evidenciar que el SAM y la infección por COVID-19 presentan características clínicas similares. Sin embargo, los hallazgos de laboratorio y los síntomas de los pacientes con COVID-19, nos orientan hacia una coagulación intravascular pulmonar más que a la coagulación intravascular diseminada (CID) observada en el SAM(17). Esto no limita, que ciertos pacientes con COVID-19 puedan evolucionar a un estado de hiperinflamación parecido al SAM y por lo tanto beneficiarse del tratamiento en estas situaciones, con objetivo de reducir la respuesta inflamatoria(16).

El estado hiperinflamatorio debemos determinarlo con la confirmación de ciertos parámetros de laboratorio, tales como un aumento en la velocidad de sedimentación globular, disminución del recuento de plaquetas o un aumento en los niveles de ferritina sérica; además de utilizar la tabla HScore (Anexo II). Por lo tanto, dichas pruebas nos permitirán evaluar el subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento inmunosupresor dedicado a estas dianas(16).

Las propuestas que han surgido para reducir la tormenta de citoquinas consisten en el bloqueo terapéutico de IL-6 mediante anticuerpos monoclonales como tocilizumab, sultiximab o sarilumab(4,11,16). Sin embargo, habría que tener especial cuidado con dicho tratamiento, puesto que aunque su uso se ha registrado como correcto en pacientes con niveles muy elevados de IL-6, la infección por COVID-19 registra niveles elevados discretamente. Además, en la infección por COVID-19, la liberación de citoquinas se produce debido a la activación de macrófagos como respuesta a la infección viral. Por lo tanto, aunque al atenuar la respuesta inmune innata se disminuye la lesión inducida por las citoquinas, también se producirá la supresión de una de las vías de control de la propagación viral, dando vía libre a la diseminación del virus en el organismo.(4).

Los estudios de citoquinas y mediadores inflamatorios existentes hasta la fecha son bastante incompletos, ya que carecen de información sobre algunas de las citoquinas más relevantes que son necesarias para el desarrollo de una respuesta adaptativa correcta frente al virus. Además, la idea de la tormenta de citoquinas inflamatoria es controvertida, ya que en estos pacientes la IL-10, que es muy anti-inflamatoria e inmunosupresora, se encuentra también elevada. Además, los niveles de ferritina de estos pacientes están muy lejos de los presentes en el SAM(18).

### 7.3 Disregulación de la inmunidad adaptativa

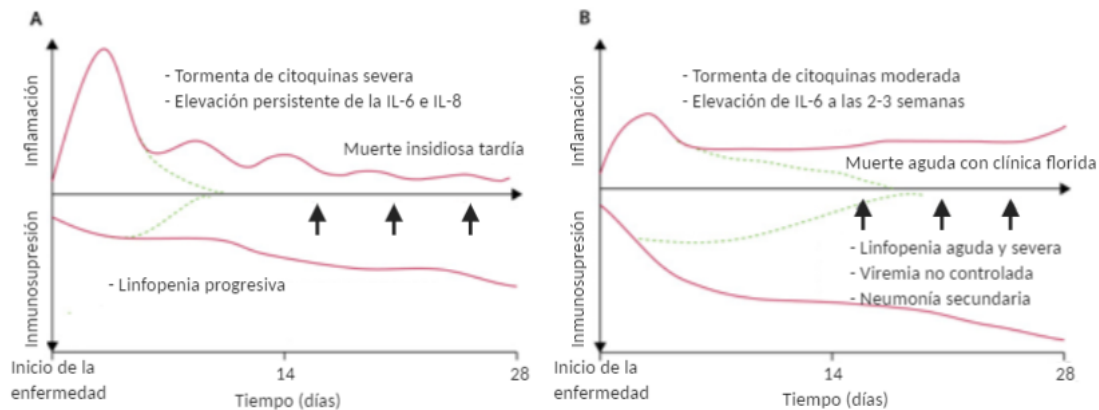
La infección por COVID-19 se caracteriza por presentar un patrón de progresión subagudo(4). Un curso subagudo de la enfermedad contribuye al agotamiento sostenido y sustancial de los recuentos linfocitarios, principalmente de las células T CD8+ y CD4+, asociándose a un elevado riesgo de infección bacteriana secundaria(19). Esto nos lleva al hallazgo más constante en los pacientes infectados por COVID-19, la linfopenia(20).

Esta observación, ha llevado al planteamiento de otras líneas de investigación centradas en la alteración de la inmunidad innata por el SARS-CoV-2(11,20). Se ha demostrado que existen signos de expansión clonal, y formación de células T de memoria en los pacientes recuperados por COVID-19, lo que indicaría una respuesta inmune adaptativa efectiva(4). Sin embargo, para corroborar la alteración inmune, se han realizado estudios citogenéticos de células T CD8+, albergadas en los pulmones de pacientes infectados con SARS-CoV-2 grave, dónde se ha podido observar que se transcriben genes que sólo lo hacen en otras enfermedades en las que existe agotamiento de linfocitos T terminales (como en algunos tipos de cánceres)(20).

Por otro lado, se ha planteado que el SARS-CoV-2 podría infectar directamente a los linfocitos T(19), dando lugar a su muerte celular programada. A esto se suma que la función inmune de erradicación de la propagación viral se reduce con la edad, en un proceso denominado “inmunosenescencia”, convirtiendo al individuo en una diana susceptible a múltiples infecciones nosocomiales.(4,19)

La linfopenia es un proceso característico que se da en el sepsis polimicrobiana. Para entender el curso de la inmunidad, vamos a plantear la evolución inmunológica de dicha enfermedad en comparación con la infección por COVID-19 (figura 4)(11).

Ambos procesos presentan alteraciones de la inmunidad innata relacionadas con la linfopenia y la inflamación(11). Sin embargo, existen diferencias entre los procesos patológicos de los mismos, pues hemos evidenciado que la evolución del proceso es desigual (figura 4).



**Figura 4: Evolución inmunológica en sepsis polimicrobiana (A) y COVID-19 (B).** En la gráfica A observamos que la sepsis se caracteriza por una reacción inflamatoria aguda y severa, sin embargo, suele tener resoluciones más precoces y el descenso de la inmunidad innata (caída progresiva de la linfopenia) es más progresivo y menos acusada. Los pacientes afectados por sepsis suelen tener una recuperación más temprana (líneas discontinuas) debido a la eficacia del tratamiento establecido, y en el caso de afectarse por infecciones secundarias (puntas de flechas), éstas serán más insidiosas provocando una muerte en estos pacientes más tardía. En la gráfica B observamos que el COVID-19 presenta un curso subagudo con una reacción inflamatoria más estable en el tiempo. En este caso, la inmunidad adaptativa se va agotando a medida que progresa la enfermedad, y la ausencia de tratamientos eficaces provoca recuperaciones más tardías. Las infecciones secundarias que adquieran los pacientes se compaginan con una linfopenia muy disminuida, provocando la muerte de los pacientes manifestando una clínica más florida. Fuente: Adaptación propia de gráfico del artículo: "Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis".

Centrándonos en las similitudes de ambos procesos, se ha demostrado que el tratamiento enfocado en el refuerzo de la inmunidad innata ha tenido efectos positivos y beneficiosos en pacientes sépticos y con infecciones virales crónicas(4,11,21). Por ello, se propone la IL-7 como posible estrategia terapéutica ante la infección crónica por SARS-CoV-2. La IL-7 presenta una función importante en la homeostasis y supervivencia de las células T, conduciendo a una expansión de las poblaciones de linfocitos T CD4+ y T CD8+ y por tanto, reforzando la inmunidad del huésped(21,22). Sin embargo, los estimuladores de la inmunidad, como la IL-7, podrían agravar la tormenta de citoquinas y provocar una mayor lesión por la sobrecarga de la respuesta inmune(11).

También se han propuesto fármacos dirigidos a la proliferación o apoptosis de los linfocitos, los inhibidores del eje PD-1/PDL-1, teniendo una función similar a la IL-7, previniendo la linfopenia y permitiendo restablecer los recuentos linfocitarios en pacientes con enfermedad grave por COVID-19(22).

#### 7.4 Disfunción endotelial y trombosis

El SARS-CoV-2 ha mostrado tropismo por ACE2 de los neumocitos tipo II como hemos mencionado anteriormente(1). Dicha afinidad, sumada a la gran reacción inflamatoria

que se produce en respuesta al virus y la yuxtaposición anatómica entre los neumocitos tipo II y la red vascular pulmonar, podría impulsar un estado de hipercoagulación pulmonar generalizado que se ha observado en estos pacientes(17,19). Se sugiere por tanto, que la regulación negativa del ACE2 conduce a un agravamiento de la inflamación en una amplia red capilar alveolar, propiciando inmunotrombosis pulmonar(17). También se ha observado que la disfunción endotelial previa causada por la senescencia y las enfermedades crónicas asociadas a la COVID-19 contribuye al proceso trombogénico(23).

En las pruebas de laboratorio realizadas a pacientes con COVID-19, se observaron niveles elevados de productos de degradación de fibrina, tales como troponina T o dímero D, asociados a mal pronóstico(5,19). A pesar de dichos hallazgos, los pacientes infectados no suelen presentar CID, justificándose en unos recuentos de plaquetarios que no se encuentran reducidos sustancialmente. Sin embargo, el fibrinógeno se encuentra elevado, lo que es consistente con el curso de una respuesta en fase aguda. Por lo tanto, podríamos deducir que estos datos son sugerentes de coagulopatía intravascular pulmonar temprana (tabla 2)(17).

Como hemos mencionado antes, la sepsis grave en pacientes con COVID-19 se asocia con una reacción tipo SAM marcada, aumento de la respuesta inflamatoria y de las concentraciones de ferritina que promueven la activación local de las células endoteliales de la vasculatura pulmonar, que dada la magnitud de dicha respuesta, podría provocar su disfunción. La disfunción endotelial se caracteriza por procesos tromboinflamatorios que darán lugar a una vasculopatía con desajuste de la relación ventilación perfusión y el desarrollo de SDRA refractario(17,24).

Además, en la respuesta inflamatoria al COVID-19, la expresión de factor tisular activo, la hipoxia debida al SDRA y la disrupción de las células endoteliales estimularán la activación de la cascada de coagulación dentro de los pequeños vasos pulmonares, ocasionando hemorragia y microtrombosis pulmonar(17,24). Por otro lado, el SDRA también se asocia a mayor generación de trombina y fibrina que se deposita en los alveolos, teniendo como consecuencia una fibrinólisis hiperactiva con mayor producción de plasmina. La ventilación mecánica en pacientes graves con SDRA podría contribuir también a la difusión del ARN y proteínas virales a través de las células endoteliales alveolares, favoreciendo el desarrollo de inmunotrombosis(17).

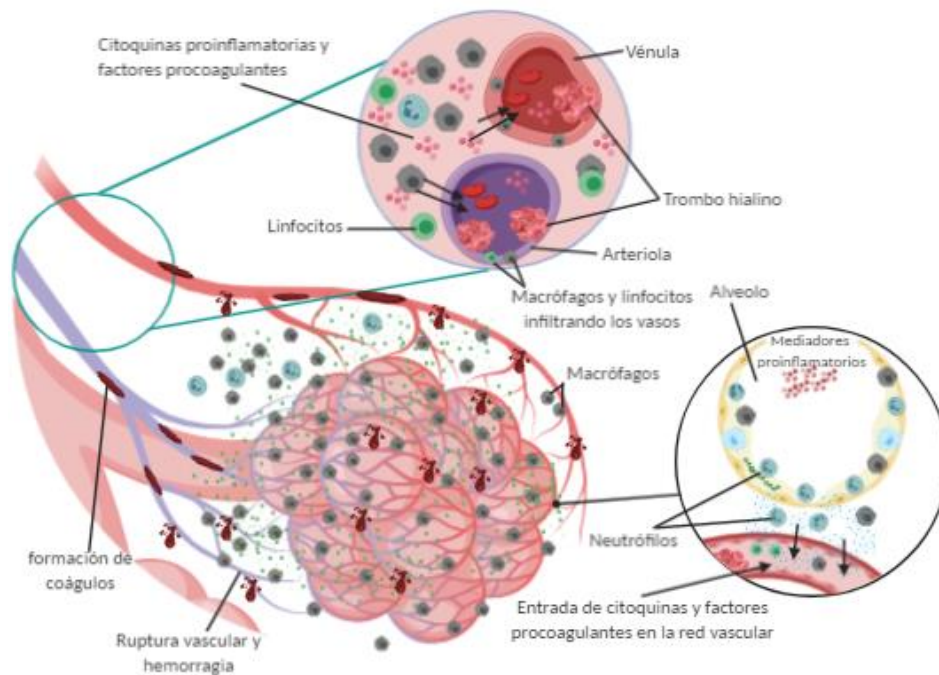


Figura 5: **Coagulopatía intravascular pulmonar en la neumonía por COVID-19.** La intensa respuesta inflamatoria mediada por los macrófagos ante el SARS-CoV-2 provoca la formación de microtrombosis pulmonar y hemorragia. Fuente: Adaptación propia de imagen del artículo: "Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia".

A la luz de estos resultados, se plantea el tratamiento con anticoagulantes con el objetivo de reducir la coagulopatía intrapulmonar que se da en los pacientes con COVID-19. Sin embargo, en estudios donde se ha probado la heparina de bajo peso molecular en pacientes afectados por COVID-19, no se han visto resultados muy ventajosos. Si bien, en pacientes con niveles muy elevados de dímero D y coagulopatía inducida por sepsis se asoció a una mayor tasa de supervivencia. Esto nos hace pensar, que la anticoagulación deberá reservarse para aquellos casos graves relacionados con inmunotrombosis(25).

Otra posible vía de acción sería la terapia con anticitoquinas, intentando mitigar la potente respuesta inmune y por lo tanto mejorar el proceso de microtrombosis asociado. Para llevar a cabo dicho proceso, se podrían emplear bloqueadores de IL-6 (mencionado anteriormente) o bloqueadores de IL-1 $\beta$  como el canakinumab(11,16). Además, también se ha descubierto que estos procesos de coagulación se encuentran estrechamente relacionados con la escisión de trombina mediada por la IL-1 $\alpha$  liberada por macrófagos y plaquetas. Atendiendo al último dato, la propuesta terapéutica podría ser anakinra que inhibe tanto la IL-1 $\alpha$  como la IL-1 $\beta$ (17). Sin embargo, como hemos mencionado anteriormente, no se han visto muchos beneficios de estas terapias, y podrían provocar la diseminación precoz del virus(4).



## 8. CONCLUSIONES

La pandemia causada por el SARS-CoV-2 ha supuesto un gran dilema global actual. La propagación desmedida del virus ha sorprendido a casi todos los gobiernos del mundo y ha supuesto una alarma social, que nos ha instruido en la necesidad de apostar por investigación médica y sanidad.

Para combatir dicha situación, requerimos comprender en profundidad la evolución de la inmunidad adaptativa e innata en el curso de la enfermedad COVID-19. Para llegar a este objetivo y para conseguir un tratamiento adecuado es esencial realizar una evaluación longitudinal de los pacientes afectados por la enfermedad, mediante análisis sanguíneos y pruebas de lavado broncoalveolar, con el fin detectar el desarrollo y los cambios que se producen en el organismo como respuesta al COVID-19.

El muestreo longitudinal de la disrupción propia o iatrogénica de la inmunidad en la infección por SARS-CoV-2 puede contribuir al descubrimiento de reguladores específicos de la respuesta inmune ante el virus.

Aunque todavía faltan muchos datos y propuestas firmemente convincentes, es muy probable que la inmunidad innata y adaptativa contribuya a la patogénesis de la COVID-19.

Por un lado, nos encontramos con una respuesta excesiva de algunas citoquinas (inflamatorias y anti-inflamatorias), cuyo bloqueo farmacológico podría ser uno de los puntos clave del tratamiento de dicha enfermedad. Si bien, para lograr esta medida, es indispensable lograr un control viral previo con el objetivo de evitar una diseminación viral en los pacientes inmunodeprimidos.

Por otro lado, la inmunidad adaptativa se encuentra en progresivo descenso a medida que avanza la enfermedad, lo que sugiere que es indispensable una homeostasia adecuada de los linfocitos T para lograr la erradicación viral y conseguir la recuperación clínica.

Sin embargo, a pesar del trabajo en estas dianas terapéuticas, no se ha conseguido un tratamiento definitivo para el virus. Además, a medida que pasa el tiempo, se descubren nuevas manifestaciones y problemas relacionados con el virus, que sumado a lo reciente de este problema sanitario (lo cual hace que los hallazgos de investigación sean todavía preliminares), complica la obtención de conclusiones robustas sobre la fisiopatología de esta enfermedad.

Esto nos hace recapacitar en que aún queda trabajo para dilucidar los mecanismos patológicos adyacentes al virus y que el mejor método para combatir el virus consiste en la erradicación mediante antivirales directos o evitar el contagio mediante el desarrollo de vacunas eficaces.

Ante la ausencia de medidas terapéuticas establecidas, es aconsejable 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”.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. 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/>
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
3. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. mayo de 2020;109:102433.
4. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* [Internet]. 30 de abril de 2020 [citado 17 de mayo de 2020];217(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191310/>
5. 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. *Cardiovasc Res* [Internet]. [citado 17 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cardiovascres/advance-article/doi/10.1093/cvr/cvaa106/5826160>
6. 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*. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
7. Actualizacion\_118\_COVID-19.pdf [Internet]. [citado 28 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion\\_118\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_118_COVID-19.pdf)
8. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*. 8 de abril de 2020;12(7):6049-57.
9. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. abril de 2020;12(4):372.
10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 22 de mayo de 2020;0(0):null.
11. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 28 de abril de 2020 [citado 19 de mayo de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30217-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30217-4/abstract)
12. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. abril de 2020;176:104742.
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 de abril de 2020;181(2):271-280.e8.

14. 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*. 1 de mayo de 2020;130(5):2620-9.
15. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 8 de abril de 2020 [citado 20 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228336/>
16. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1033-4.
17. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 7 de mayo de 2020 [citado 20 de mayo de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30121-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30121-1/abstract)
18. Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G, La Rosée P, Balzer F, Schenk T, et al. Hyperferritinemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. abril de 2020;48(4):459-65.
19. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*. 9 de mayo de 2020;395(10235):1517-20.
20. 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*. julio de 2020;140:109777.
21. 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*. 1 de abril de 2009;119(4):997-1007.
22. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Menéndez R, Mendez R, Kelvin DJ, Torres A. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. *J Infect*. 1 de mayo de 2020;80(5):e23-4.
23. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Torres A, González-Rivera M, Kelvin DJ. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res* [Internet]. [citado 27 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cardiovascres/advance-article/doi/10.1093/cvr/cvaa140/5838569>
24. 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. *Ann Intern Med* [Internet]. 6 de mayo de 2020 [citado 28 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
25. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9.

## 10. ANEXOS

**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        |
| <b>ESPAÑA</b>      | <b>236.769</b> | <b>231</b>                         | <b>6.863</b>                                | <b>14,59</b> | <b>3.007</b>                               | <b>6,39</b> | <b>974</b>   | <b>2,07</b> | <b>199</b>  | <b>0,42</b> |

\*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)

<sup>†</sup>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 27.05.2020).

| 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  |
| <b>ESPAÑA</b>      | <b>123.657</b>                          | <b>283</b>                                 | <b>11.374</b>                  | <b>13</b>   | <b>27.118</b> | <b>39</b>                                    |

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.

<sup>†</sup>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 Europa<sup>1</sup>. 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   |               |     |

<sup>1</sup> 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** (Direcção Geral de Saúde), **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.<sup>5</sup>

| 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**

<sup>5</sup> 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)

**Anexo II: Tabla HScore para el diagnóstico de LHH.** Fuente: "COVID-19 consider cytokine storm syndromes and immunosuppression"(16)

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