

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso 2020-2021

**REACCIÓN INFLAMATORIA DEL COVID-19
COMPARADA CON OTRAS RESPUESTAS
INFLAMATORIAS GRAVES**

**COVID-19 INFLAMMATORY REACTION COMPARED TO OTHER SEVERE
INFLAMMATORY RESPONSES**



**Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza**

Inés Gancedo Alcalde
Tutora: María Pilar Alcalde Lapiedra
Área de Fisiología

ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave	Página 3
2. Material, métodos y objetivo	Página 4
3. Abreviaturas	Página 4
4. Introducción	Página 5
5. SARS-CoV-2	Página 6
5.1 Inmunopatología	Página 6
5.2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)	Página 10
5.3 Fisiopatología	Página 11
5.3.1 Afectación pulmonar	Página 12
5.3.2 Afectación vascular	Página 14
5.3.3 Afectación de otros órganos	Página 16
6. Comparación con otras respuestas inflamatorias	Página 18
6.1 Comparación con otros virus	Página 18
6.2 Comparación con sepsis	Página 20
6.3 Comparación con grandes quemados	Página 23
6.4 Comparación con traumatismos	Página 27
6.5 Comparación con síndrome de liberación de citoquinas de la terapia con células CAR-T	Página 29
7. Conclusiones	Página 32
8. Bibliografía	Página 33

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Resumen

El SARS-CoV-2 es el virus causante de la pandemia actual y en poco tiempo se ha convertido en una de las amenazas de la salud mundial. La mayoría de los casos son leves o asintomáticos, pero en algunos se produce una reacción inflamatoria descontrolada del organismo con una tormenta de citoquinas que puede acabar en fallo multiorgánico y muerte. Aún falta mucho por conocer acerca de esta enfermedad, pero los primeros estudios indican similitudes con otras respuestas generalizadas del organismo como las que ocurren en la sepsis, los grandes quemados, los traumatismos o la terapia con células CAR-T. La experiencia que ya se tiene con estas patologías puede servir de ayuda en el manejo de los pacientes con COVID-19 y en la comprensión de su fisiopatología.

Abstract

SARS-CoV-2 is the virus causing the current pandemic and in a short time it has become one of the biggest threats of world health. Most cases are mild or asymptomatic, but in some of them a dysregulated inflammatory reaction develops with a cytokine storm which can end up in multiorgan failure and death. There is still so much to learn about this illness, but the initial studies show similarities with other generalized inflammatory responses such as sepsis, severe burn injuries, trauma injuries or CAR-T cells therapy. The knowledge acquired with these pathologies may help improve the management of COVID-19 patients and allow a better understanding of its physiopathology.

Palabras clave: SARS-CoV-2, coronavirus, tormenta de citoquinas, SDRA, sepsis, lesiones por quemadura, traumatismos, células CAR-T

Key words: SARS-CoV-2, coronavirus, cytokine storm, ARDS, sepsis, burn injuries, trauma, CAR-T cells

2. MATERIAL, MÉTODOS Y OBJETIVO

Este trabajo recoge información obtenida mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos ubicados en bases de datos como PubMed y Google Académico. Se han realizado distintas búsquedas generales como ("cytokine storm"[All Fields]) AND ("covid"[All Fields]), ("acute respiratory distress syndrome"[All Fields]) AND ("covid"[All Fields]), ("trauma"[All Fields]) AND ("inflammatory response"[All Fields]), ("trauma"[All Fields]) AND ("covid"[All Fields]), ("sepsis"[All Fields]) AND ("ards"[All Fields]) o ("car t cells"[All Fields]) AND ("crs"[All Fields]). También se ha consultado la bibliografía citada en los artículos obtenidos de estas fuentes.

El objetivo de este TFG es comparar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la tormenta de citoquinas y la cascada de inflamación descontrolada que se produce en el SARS-CoV-2 con otras reacciones inflamatorias graves: sepsis, traumatismos, quemaduras y terapia antitumoral con células CAR-T.

3. ABREVIATURAS

- SARS-CoV-2. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
- COVID-19. Coronavirus disease 2019
- SARS-CoV. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
- MERS-CoV. Middle East Syndrome Coronavirus
- SDRA. Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto
- CID. Coagulación Intravascular Diseminada
- ECA2. Enzima Convertidora de Angiotensina 2
- TMPRSS2. Proteasa sérica transmembrana 2
- RPPs. Receptores reconocedores de patrones
- TLRs. Receptores Toll-like
- NLRs. Receptores NOD-like (como NLRP3)
- RLRs. Receptores RIG-I-like (Retinoic acid-inducible gene)
- CLRs. C-type leptin receptors
- PAMPs. Patrones moleculares asociados a patógenos
- DAMPs. Patrones moleculares asociados a daño
- IRF. Factor regulador de interferón
- NF-κB. Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
- IL. Interleucina
- IFN. Interferón
- GM-CSF. Factor estimulante de granulocitos-macrófagos
- TNF. Factor de necrosis tumoral
- MCP-1/CCL2. Proteína quimioatrayente de monocitos 1 / Ligando de quimiocina 2
- NETs. Trampas extracelulares de neutrófilos
- SRAA. Sistema renina-angiotensina-aldosterona
- SRIS. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- PaO₂. Presión arterial de oxígeno
- FiO₂. Fracción inspiratoria de oxígeno
- PCP. Presión capilar pulmonar
- PEEP. Presión de final de la espiración positiva
- ISTH. International Society on Thrombosis and Haemostasis
- JAAM. Japanese Association for Acute Medicine
- PT. Tiempo de protrombina
- aPTT. Tiempo de tromboplastina parcial activado
- AT. Antitrombina
- ICAM-1. Intercellular adhesion molecule 1
- HIFs. Hipoxia-inducible factors
- PCR. Proteína C reactiva
- SOFA. Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) Score
- qSOFA. quick SOFA
- HMGB1. High-morbidity group box 1
- Células CAR-T. Células T con receptores químéricos de抗ígenos
- MAS/HLH. Síndrome de activación de macrófagos o linfohistiocitosis hemofagocítica

4. INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) es un tipo de Coronavirus que produce la enfermedad COVID-19 (Coronavirus disease 2019). La familia *Coronaviridae* son RNA virus que están ampliamente distribuidos entre humanos y animales y suelen causar enfermedades leves con algunas excepciones(1). También pertenecen a este grupo el SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) y el MERS-CoV (Middle East Syndrome Coronavirus), que causaron brotes epidémicos en 2002 y 2012 respectivamente (2,3).

Los primeros casos de SARS-CoV-2 fueron detectados en diciembre de 2019 en Wuhan (China), pero su origen aún está siendo estudiado (4). El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la situación de pandemia mundial.

En los casos más graves de COVID-19 se desarrolla un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con una tormenta de citoquinas, que pone en marcha distintos mecanismos y cascadas de inflamación descontrolada, causando las complicaciones más graves de esta enfermedad. Uno de los órganos más afectados es el pulmón, en el que se produce un síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), pero diversos órganos pueden ver afectada su función en mayor o menor medida(5,6).

Los pacientes de edad avanzada y con comorbilidades cardiovasculares, tumorales, con diabetes, inmunosupresión o malnutrición tienen más riesgo de presentar COVID-19 grave (7), por lo que es especialmente importante hacer un gran esfuerzo de prevención y diagnóstico precoz en estos grupos.

Esta respuesta del organismo en el COVID-19 tiene similitudes con otras reacciones inflamatorias graves como infecciones por otros patógenos, sepsis, traumatismos o quemaduras e incluso con los efectos tóxicos de las terapias antitumorales con células CAR-T. La experiencia que se ha adquirido con estas patologías puede ser de utilidad para el manejo de los pacientes complejos con COVID-19. La infección por SARS-CoV-2 tiene algunas peculiaridades que también se desarrollarán a continuación, aunque todavía falta mucho por conocer.

5. SARS-CoV-2

La estructura del SARS-CoV-2 está formada por varios componentes. Destaca la glucoproteína S (*spike*), mediante la que infecta las células y desencadena la respuesta del organismo, convirtiéndose en una potencial diana de tratamientos y vacunas. Además, presenta otras proteínas estructurales como la proteína M de la membrana, N de la nucleocápside y E de la envoltura. El RNA está contenido en una envoltura lipídica, donde se sitúan estas proteínas, como se ve en la **figura 1** (8).

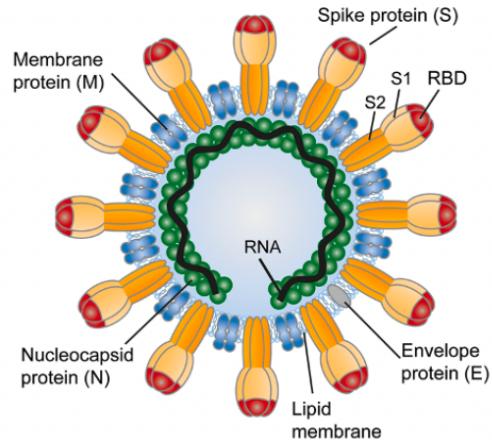


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2(8).

Cuando el SARS-CoV-2 infecta el cuerpo humano, se produce una respuesta inflamatoria para combatirlo, que puede conseguir con éxito eliminar el virus o se puede convertir en una tormenta de citoquinas desproporcionada y peligrosa para el propio organismo.

La mayoría de los casos son asintomáticos o presentan síntomas leves a los 5-6 días como fiebre, tos, astenia o cefalea. Otros síntomas podrían ser odinofagia, rinorrea, anosmia, ageusia y gastrointestinales como diarrea o vómitos. Por el contrario, un porcentaje de los pacientes se pueden complicar con neumonía bilateral, síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), trastornos tromboembólicos, coagulación intravascular diseminada (CID), shock y fallo multiorgánico (6,9).

En un metaanálisis realizado por Li et al. (7) se estableció que la media de edad de personas afectadas estaba en la década de los 40 y sin grandes diferencias entre sexos ni entre países. Estimaron que el porcentaje de casos más graves era del 23% con una media de edad de 60 años, predominancia del sexo masculino y una mortalidad del 5-6%, aunque había variaciones entre distintas partes del mundo (7).

5.1 INMUNOPATOLOGÍA

El SARS-CoV-2 accede al organismo por las células del epitelio respiratorio, incluyendo los neumocitos tipo II. Se une a la ECA2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2) (10), que produce un cambio conformacional en la proteína S del virus y permite la

degradación proteolítica por parte de la proteasa sérica TMPRSS2. De esta manera, se puede fusionar la proteína S con la membrana celular y el virus penetra en la célula(11).

En general, cuando los virus como los Coronavirus o el virus Influenza están dentro del organismo, la respuesta inmune innata se activa a partir de receptores reconocedores de patrones como los Toll-like (TLRs), NOD-like o RIG-I-like receptors (RLRs), que se expresan en la membrana de células como las dendríticas y en el citosol. Su función es reconocer PAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos) del virus como ácidos nucleicos, lipoproteínas o glicoproteínas. Cuando los receptores se activan, ponen en marcha cascadas de señales con factores como IRF3 (Factor regulador de interferón 3), IRF7 o el NF-κB. Por las vías de IRF3 e IRF7 se producen interferones α y β , que tienen la función de activar a células no infectadas para entrar en un estado de alarma. Por la vía del NF-κB se producen citoquinas proinflamatorias, que activan a células del sistema inmune como macrófagos y a los linfocitos T CD4 para iniciar la respuesta innata, pero también para poner en marcha la adaptativa(12,13).

En la infección por SARS-CoV-2 parece que hay una expresión deficiente de los interferones, pero una respuesta aumentada del resto de citoquinas, favoreciendo la respuesta descontrolada(14). Además, al hecho de que la puerta de entrada de este virus sean los neumocitos tipo II contribuye al desarrollo de la tormenta de citoquinas, ya que son células que participan en la respuesta inmunológica innata. Expresan receptores toll-like (TLRs) que activan el NF-κB para desencadenar la producción de citoquinas inflamatorias e inducir la respuesta de macrófagos y células T en los pulmones. Se ha visto que expresan altos niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β , TNF α o MCP-1/CCL2(15).

Cuando el SARS-CoV-2 penetra en los neumocitos tipo II, se desencadena la producción de citoquinas inflamatorias con una débil respuesta de interferón, en concreto del interferón lambda (IFN- λ). Se activan linfocitos Th1 y Th17, que secretan interleucina 6 (IL-6) y factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Mediante este último, se activan monocitos, que producen grandes cantidades de IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) entre otros. Toda esta compleja respuesta inflamatoria, que queda ilustrada en la **figura 2**, está mediada por receptores de membrana, cascadas de señalización en las que están involucradas las vías del NF-κB y MAPK (Mitogen-Activated

Protein Kinases) y la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos hacia el tejido pulmonar(16).

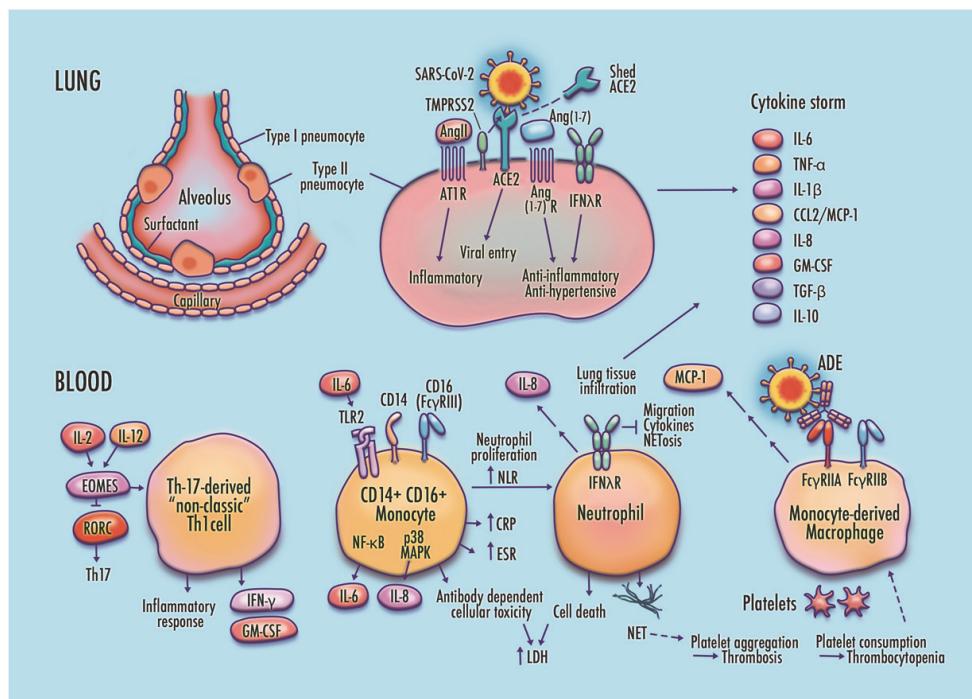


Figura 2. Vía de entrada y cascada inflamatoria del SARS-CoV-2(16)

La respuesta adaptativa al SARS-CoV-2 aún no se tiene clara, pero en los pacientes graves se han encontrado alteraciones en las células inmunes. Se ha observado el desarrollo de IgM e IgG y una disminución de linfocitos T, linfocitos B y células Natural Killers con un aumento de neutrófilos. Estos pacientes acaban teniendo una desregulación del sistema inmune, que les hace más propensos a sobreinfecciones(13,17).

Por otro lado, cuando se produce una respuesta inflamatoria, debe activarse el sistema homeostático, que actúa mediante la disfunción endotelial y la activación de plaquetas y de la cascada de coagulación. El resultado es un estado protrombótico en el que tiene especial importancia el inflamasoma como el NLRP3, que es un sistema formado por varias proteínas(18):

- **Proteína sensora.** Incluye NLRs (receptores NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domain) y LRR (Leucine Rich-Repeat)).
- **Proteína adaptadora ASC (Apoptosis-Associated Speck-like protein)**
- **Proteína efectora procaspasa-1.** Es una cisteína proteasa.

El inflamasoma NLRP3 participa en los procesos inflamatorios y se expresa en células de la inmunidad innata. Es estimulado por PAMPs y DAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Daño), ocasionando fenómenos proinflamatorios y antimicrobianos. Además, activan los factores de la coagulación mediante la piroptosis producida por la Gasdermina D, que consiste en la creación de poros en las células inmunes con la liberación de factor tisular, iniciador de la coagulación(18).

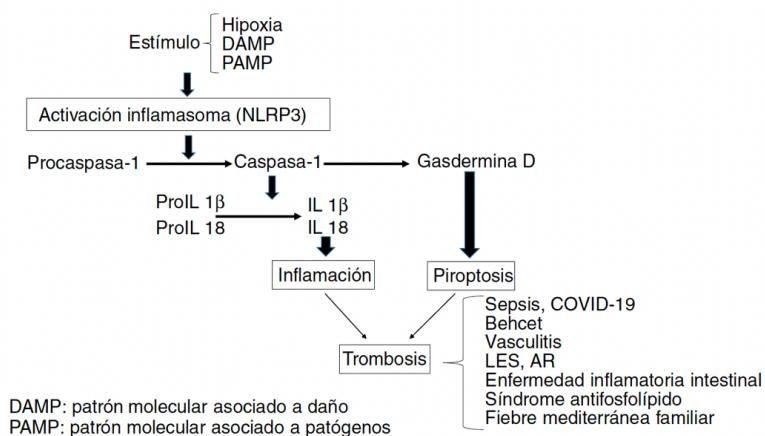


Figura 3. Mecanismo de actuación del inflamasoma (18)

Otro aspecto para tener en cuenta son los neutrófilos, que contribuyen por varios mecanismos a la respuesta inmune como con la liberación de mediadores, con la degranulación, la eliminación de patógenos y las NETs. Las NETs, trampas extracelulares liberadas por neutrófilos, son unas redes extracelulares de cromatina, proteínas microbicidas y otras enzimas oxidantes preparadas para destruir microorganismos. Si no están bien reguladas pueden propagar la inflamación y favorecer la trombosis vascular en los pulmones y el resto del organismo. Se ha observado que los pacientes con COVID-19 con peor pronóstico presentan niveles elevados en sangre neutrófilos y de marcadores específicos de NETs como mieloperoxidasa-DNA (MPO-DNA) o histona H3 cirtulinada (Cit-H3)(19).

En contraposición a todo lo anterior, hay una minoría de estudios que defienden que en el COVID-19 no ocurre una tormenta de citoquinas, sino un estado hipoinflamatorio con vasculopatía. En un estudio realizado por Remy et al. (20) se observó que los niveles de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , o IFN γ , no estaban elevados o de forma leve. La IL-6 estaba moderadamente elevada y solo muy elevada en algunos pacientes como se vería en un síndrome de liberación de citoquinas. Defendían que el aumento

de IL-6 o IL-8 podría ser debido al daño del virus en las células en lugar de por la respuesta inflamatoria. También encontraron niveles muy disminuidos de linfocitos CD4 y CD8 y una respuesta reducida de los que quedaban. Por lo tanto, sería la hipercoagulabilidad, la disfunción endotelial vascular, el daño del virus a las células y la linopenia los responsables del fallo multiorgánico (21).

Es necesario seguir investigando sobre los mecanismos inmunopatológicos e inflamatorios que ocurren durante esta enfermedad, ya que pueden orientar acerca de las mejores opciones de manejo de estos pacientes.

5.2 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un elemento esencial de la fisiología del organismo con funciones de mantenimiento de la homeostasis de los fluidos y los electrolitos y del tono vascular. El angiotensinógeno pasa a angiotensina I mediante la acción de la renina secretada por el riñón y la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) transforma la angiotensina I en angiotensina II, que es la que realiza las funciones de liberación de aldosterona, vasoconstricción, proliferación, inflamación, efectos profibróticos, etc. La ECA2 se encarga de mantener el equilibrio favoreciendo la disminución de angiotensina II, degradándola y transformándola en angiotensina 1-7, que tiene los efectos contrarios (22).

Cuando el SARS-CoV-2 utiliza la ECA2 como medio de entrada a las células, está impidiendo que realice su función, por lo que los niveles de angiotensina II aumentan y con ella sus efectos. Se cree que la angiotensina contribuye al estado proinflamatorio y a la tormenta de citoquinas, ya que activa la vía del NF-κB y la metaloproteasa ADAM17, que induce el TNF- α y una vía que acaba amplificando la producción de IL-6 (**Figura 4**) (11,23).

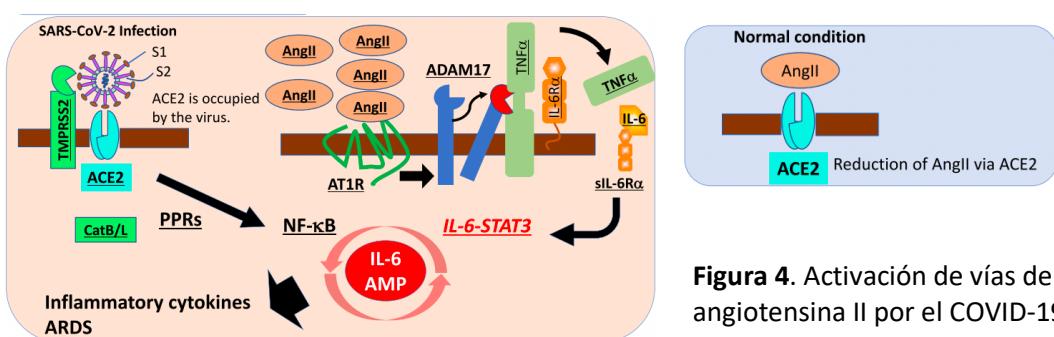


Figura 4. Activación de vías de la angiotensina II por el COVID-19 (23).

5.3 FISIOPATOLOGÍA

El COVID-19 es una enfermedad mucho más heterogénea, multiorgánica y compleja de lo que inicialmente se anticipó. Los pacientes pueden presentar alteraciones muy diversas y una amplia variedad de síntomas con una evolución difícil de predecir. Aunque el órgano más afectado en un principio es el pulmón, el estado hiperinflamatorio afecta a todo el organismo, produciendo alteraciones en diversos órganos. Parece que el daño endotelial y la descontrolada respuesta inmune con la activación aberrante de macrófagos son el centro de la patogénesis de las formas más graves (5).

En general, se pueden distinguir varias fases que se suelen cumplir en los pacientes graves y que se correlacionan con la clínica y marcadores de laboratorio (**figura 5**).

En primer lugar, una fase de viremia en la que el virus penetra en el organismo a través del aparato respiratorio, llegando a los pulmones produciendo síntomas como fiebre, tos o malestar general. En este momento, ya se puede empezar a detectar linfopenia y aumento de la LDH y del dímero D como factores de mal pronóstico. Pasados de 7 a 16 días, comienza la fase de neumonía, en la que la situación clínica empeora rápidamente, siendo la disnea el síntoma principal acompañada de un descenso de la saturación de oxígeno. El virus se va propagando fuera del pulmón y se pierde el control por parte del sistema inmune de la eliminación viral.

Por último, una fase grave con SDRA y fallo multiorgánico con alteración de los tiempos de coagulación, elevación de la ferritina, proteína C reactiva, transaminasas, tiempo de protrombina y trombocitopenia (24).

El organismo entra en un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) cumpliendo los criterios de fiebre, taquicardia, taquipnea y linfopenia con marcadores inflamatorios elevados. Sin embargo, el shock es menos frecuente que en otras

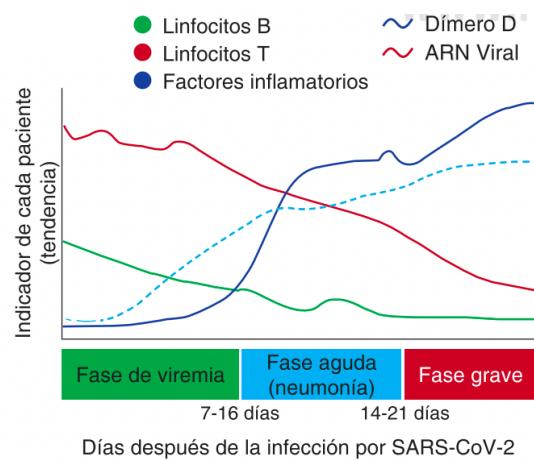


Figura 5. Fases de la fisiopatología del COVID-19(24).

patologías que cursan con tormenta de citoquinas como la sepsis y los niveles de lactato no se suelen encontrar elevados(25).

5.3.1 Afectación pulmonar

En el pulmón de estos pacientes se produce un daño alveolar difuso con edema característico de SDRA, focos de hemorragia y microtrombos de fibrina y plaquetas en los vasos pulmonares. Histológicamente, se ha podido observar congestión capilar, ductos alveolares dilatados, alveolos colapsados, formación de membranas hialinas y descamación de neumocitos(26).

En la **figura 6**, obtenida de un estudio de autopsias realizado en Nueva Orleans por Fox et al. (26), se pueden ver ejemplos de daño alveolar de pacientes que se encontraban en distintos momentos de la evolución de la enfermedad:

- A) Las flechas señalan membranas hialinas en un paciente tras una semana de síntomas y sin ventilación mecánica.
- B) Se vuelve a constatar la presencia de membranas hialinas y exudado fibrinoso en un paciente que sí recibió ventilación mecánica.
- C) Además de las membranas hialinas, se observan trombos de fibrina en pequeños vasos señalados por las flechas azules y fibrosis organizada en la parte superior derecha de la imagen. Corresponde a un paciente que llevaba 32 días de evolución de la enfermedad, 25 de ellos con soporte ventilatorio. También presentaba extensa hemorragia y edema.

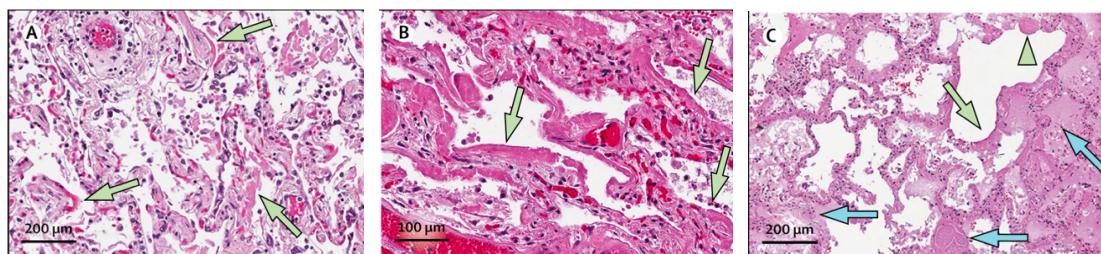


Figura 6. Imágenes histológicas pulmonares de distintos pacientes afectados por SARS-CoV-2(26).

El Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) es un edema pulmonar no cardiogénico causado por la respuesta inflamatoria sistémica que se puede producir por agresiones al pulmón de distintas etiologías(27). Para diagnosticarlo se tiene en cuenta el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, que tiene que ser inferior o igual a 300 mmHg. Existe una

hiperpermeabilidad capilar con ausencia de respuesta a oxigenoterapia por un efecto shunt y una presión capilar pulmonar normal ($\text{PCP} \leq 18 \text{ mmHg}$)(28).

El SDRA típico queda definido por los criterios de Berlín (**tabla 1**)(29), que a su vez lo clasifica en leve, moderado y severo según las cifras del cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ con una PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$. Esta clasificación, además de ayudar a conocer la gravedad de la enfermedad, permite orientar las necesidades terapéuticas.

Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	$200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ with PEEP or CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}^c$
Moderate	$100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Severe	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FiO_2 , fraction of inspired oxygen; PaO_2 , partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.
^aChest radiograph or computed tomography scan.
^bIf altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{barometric pressure}/760)$].
^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

Tabla 1. Definición de Berlín de SDRA(29).

Las alteraciones que se producen en el pulmón en el SDRA coinciden con los hallazgos encontrados en las autopsias de pacientes con COVID-19 de distintos estudios, sin embargo, hay características que lo diferencian del SDRA producido por otras causas.

En primer lugar, los criterios de Berlín establecen que el SDRA aparece durante la primera semana a partir de la agresión al pulmón, de nuevos síntomas o de un empeoramiento de los mismos(29), pero en varios estudios se ha visto que, en los pacientes con COVID-19, el SDRA suele aparecer entre los 8 y los 12 días de evolución(27). Por lo tanto, aunque haya pasado una semana desde el inicio de los síntomas, no se puede descartar un SDRA.

En el SARS-CoV-2 se origina un daño alveolar difuso con destrucción de células epiteliales y endoteliales. Puede afectar también al miocardio y al riñón, pero sobre todo se centra en el pulmón. Parece que en el COVID-19, hay más daño de las células epiteliales alveolares que del endotelio de los capilares. Clínicamente, lo característico es una menor producción de esputo con tos seca(27). El resultado del daño pulmonar en el SDRA no COVID es una disminución de la compliance y severa hipoxemia(29). Sin

embargo, en los pacientes COVID con SDRA la compliance permanece normal, pero pudiendo llegar a presentar igualmente una severa hipoxemia(27).

En cuanto a las citoquinas, no parece que haya grandes diferencias si se comparan con otras causas de SDRA. En un estudio realizado por Wilson et al. (30), al analizar las citoquinas más frecuentemente elevadas en pacientes con SDRA (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-18 y TNF- α), se encontró que estaban más elevadas en pacientes con COVID-19 grave que en los que estaban leves, pero no se vio que estuvieran exageradamente elevadas en comparación con los pacientes con SDRA por otras causas como sepsis.

En el COVID-19 es frecuente la afectación bilateral y multifocal y se ha visto inconsistencia entre los síntomas clínicos y la gravedad de los parámetros encontrados en el laboratorio y las técnicas de imagen(27). En la Tomografía Computarizada (TC), se observa ese daño difuso con opacidades en vidrio deslustrado y zonas de consolidación. No es frecuente encontrar cavitación, linfadenopatías ni derrame pleural(31). En las formas graves se llega a una insuficiencia respiratoria severa con bajos niveles de oxígeno. Aunque inicialmente los síntomas pueden ser leves, estos pacientes se pueden deteriorar rápidamente, por lo que es necesaria una monitorización(27).

Las similitudes y diferencias del SDRA del COVID-19 en comparación con el SDRA por otras causas se resumen en la **tabla 5 del anexo**.

5.3.2 Afectación vascular

Uno de los aspectos que más se relacionan con la gravedad y mortalidad en el COVID-19 es la alteración vascular. En algunos estudios se ha visto que muchos de los pacientes con clínica más grave y fallecidos cumplían criterios de coagulación intravascular diseminada (CID), además de episodios de trombosis venosas y arteriales, sobre todo embolismos pulmonares. En concreto, en el estudio de Tang et al.(32) se afirma que el 71,4% de los pacientes con COVID-19 que fallecieron cumplían los criterios de CID de la ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis), mientras que solo el 0,6% de los supervivientes los cumplían.

No obstante, en otros estudios no se ha evidenciado tan claramente el cumplimiento de los criterios de la ISTH ni los de la JAAM (Japanese Association for Acute Medicine)

recogidos en la **tabla 2** (33), por lo que se cree que el patrón de activación de la coagulación no es el mismo que ocurre en la CID por sepsis. Helms et al. (34) observaron que los niveles de dímero D estaban menos elevados, el tiempo de protrombina (PT), el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) y la antitrombina (AT) en rango normal y el fibrinógeno más alto que en los casos de CID típica.

Factors	Points	ISTH Overt DIC	JAAM DIC
Platelet counts	3	–	<80 × 10 ⁹ /L or > 50% decrease/24 hours
	2	<50 × 10 ⁹ /L	–
	1	≥50, <100 × 10 ⁹ /L	≥80, <120 × 10 ⁹ /L or 30%-50% decrease/24 hours
FDP	3	Strong increase	≥25 µg/mL
	2	Moderate increase	–
	1	–	≥10, <25 µg/mL
Prothrombin time ^a	2	≥6 seconds	–
	1	≥3, <6 seconds	≥1.2
Fibrinogen	1	<100 g/mL	–
SIRS score	1	–	≥3
Points required to be criteria positive	5 points	–	4 points

Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; FDP, fibrin/fibrinogen degradation product; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; JAAM, Japanese Association for Acute Medicine; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

^a Prothrombin time was assessed in seconds above normal value for ISTH overt DIC and by international normalized ratio for JAAM DIC.

Tabla 2. Criterios de CID según ISTH y JAAM(33).

Existen varios mecanismos que pueden contribuir al estado protrombótico en la infección por este virus (**figura 7** (35)). La tormenta de citoquinas provoca un desequilibrio entre los mecanismos anticoagulantes y procoagulantes, con una alteración del endotelio, elevación del factor de von Willebrand y del factor tisular. En esta fisiopatología es necesaria una interacción entre la inflamación y la coagulación en la que está involucrada la activación del inflamasoma, explicado anteriormente, contribuyendo a un estado protrombótico(18).

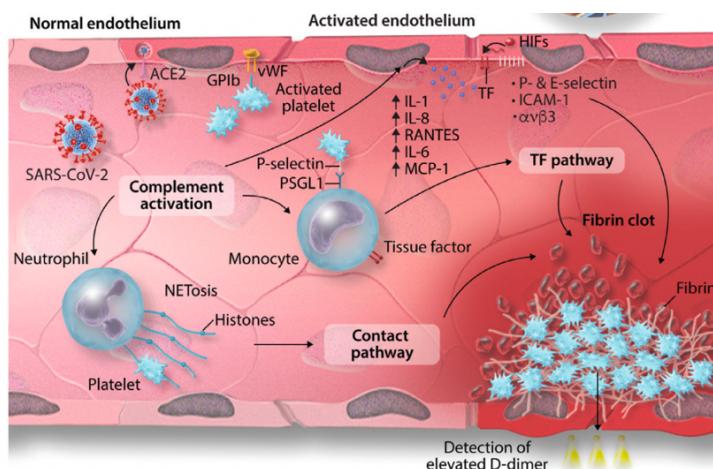


Figura 7. Mecanismos asociados con el estado protrombótico en la infección por SARS-CoV-2(35).

El SARS-CoV-2 también se cree que puede invadir directamente las células endoteliales vasculares que expresan ECA2. El inflamasoma se activa al detectar DAMPs y PAMPs y produce la piroptosis (muerte celular) de células endoteliales a través de sus mecanismos, favoreciendo una mayor liberación de DAMPs y de citoquinas

proinflamatorias como IL-1 β e IL-18. El endotelio alterado aumenta la expresión de factor de von Willebrand y favorece la adhesión de moléculas como las ICAM-1 (intercelular adhesion molecule 1), activando las plaquetas y el complemento. Además, las NETs liberadas por los neutrófilos contribuyen a esta situación, así como la activación del complemento y la hipoxia, que genera HIFs (hypoxia-inducible factors). Promueven la actividad del factor tisular y amplifican la reacción inflamatoria y de coagulación(35,36).

El dímero D parece ser un buen marcador pronóstico en este aspecto, ya que se ha asociado su elevación con estas complicaciones, igual que la alteración de productos de degradación del fibrinógeno y un alargamiento del tiempo de protrombina(32). Se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular en los pacientes graves o con alteración de los parámetros de la coagulación, aunque son necesarios más estudios acerca de las indicaciones y los beneficios(37).

Se han identificado microtrombos en casi todos los grandes órganos, incluyendo el hígado, el pulmón, el cerebro, además del pulmón. Su localización se relaciona con la expresión endotelial de ECA2. Tanto los capilares del pulmón como los del cerebro presentan una alta expresión de ECA2 y se han identificado numerosos eventos trombóticos en estos órganos. Por el contrario, en los vasos del riñón, con una menor expresión de ECA2, no se ha evidenciado tanta microangiopatía(5). El daño endotelial genera radicales libres, vasoconstricción, hipoxia y depósito de plaquetas, iniciando la coagulación vascular diseminada (CID) y el fallo multiorgánico(5).

5.3.3 Afectación de otros órganos

En el sistema nervioso central, el daño endotelial produce hipoxia y este mecanismo puede contribuir al delirium y otras manifestaciones neuropsiquiátricas descritas en la infección por SARS-CoV-2(5).

En el corazón, además de las lesiones microvasculares y la trombosis, es posible encontrar áreas de necrosis de miocitos, cardiomegalia, hipertrofia del ventrículo izquierdo e infiltrado mononuclear de linfocitos T, predominantemente CD4+. Muchos de los hallazgos de las autopsias se deben a patología hipertensiva, ateroesclerótica o isquémica previa.

En los riñones de pacientes fallecidos por COVID-19 se han encontrado alteraciones glomerulares y vasculares indicativas de enfermedad hipertensiva y diabetes. Pero hay otras alteraciones que sí se creen propias de la afectación por el virus, como lesión difusa aguda del túbulo proximal con pérdida del borde en cepillo y vacuolas citoplasmáticas, así como la presencia de partículas similares a las del virus en el epitelio del túbulo proximal y en los podocitos. Estos hallazgos coinciden con los estudiados en otros coronavirus y pueden indicar una afectación directa al riñón por parte del virus. No parece haber microangiopatía trombótica y esto puede ser debido a que la ECA2 se expresa en el túbulo proximal y en los podocitos, pero no en el endotelio de los vasos renales, que expresan ECA (5,38).

A nivel gastrointestinal no se suelen observar alteraciones en las autopsias, a pesar de que los síntomas como la diarrea no son raros y las células del intestino expresan ECA2. Sí que se han encontrado restos de virus en las heces. De momento, tampoco hay evidencias de que la translocación bacteriana, que es un mecanismo importante en otras causas de SDRA como las quemaduras, tenga lugar en la infección por SARS-CoV-2 ni de que la enfermedad sea más grave en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, que presentan niveles más elevados de ECA2(39). En el hígado se ha visto congestión pasiva con necrosis, infiltrados de neutrófilos y activación de las células de Kupffer con eritrocitos fagocitados (hemofagocitosis)(5).

Por otro lado, se han identificado histiocitos hemofagocíticos en ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, hígado y corazón, lo que sugiere la presencia de un síndrome de activación de macrófago (SAM) o linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH). Se trata de una patología poco frecuente en adultos, pero que cuando aparece, suele estar relacionada con una infección viral y asociada a complicaciones pulmonares como el SDRA. Los parámetros de laboratorio alterados en este síndrome coinciden con las alteraciones encontradas en el COVID-19 con neumonía: hipercitoquinemia, hiperferritinemia, elevación de proteína C reactiva (PCR), alteración de la función hepática, elevación del dímero D y hemofagocitosis (24).

En los ganglios linfáticos, se han visualizado estructuras replicativas de coronavirus y partículas intracitoplasmáticas de virus, así como microtrombosis y predominancia de linfocitos CD4+ sobre los CD8+(5).

6. COMPARACIÓN CON OTRAS RESPUESTAS INFLAMATORIAS

Una vez explicados los aspectos más importantes de la infección por SARS-CoV-2, se pueden analizar otras patologías que también cursan con una reacción inflamatoria desproporcionada con tormenta de citoquinas y manifestaciones comunes. Entre las posibles causas de SDRA se incluye la neumonía, sepsis, broncoaspiración, traumatismos graves, contusión pulmonar, pancreatitis, lesiones por inhalación, grandes quemados, shock no cardiogénico, intoxicación por drogas, múltiples transfusiones, vasculitis pulmonar y ahogamiento(28).

Por otro lado, también se pueden encontrar patologías muy diversas en las que la estructura del inflamasoma tiene un papel importante, como la sepsis, la enfermedad de Beçhet, vasculitis ANCA+, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis, síndrome antifosfolípido o fiebre mediterránea familiar(18).

Es interesante conocer la relación entre el proceso inflamatorio y trombótico que se produce en estas patologías, ya que los elementos del inflamasoma y de la cascada de inflamación pueden ser nuevas dianas terapéuticas.

6.1 COMPARACIÓN CON OTROS VIRUS

El SARS-CoV-2 tiene muchos mecanismos comunes con otros virus, en especial con el SARS-CoV y el MERS-CoV. Los tres tienen una estructura genómica típica de los betacoronavirus, que es el grupo al que pertenecen, y tiempos de incubación parecidos. Tanto el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 utilizan la ECA2 como vía de entrada al organismo humano, pero parece que el SARS-CoV-2 lo hace con mayor efectividad. En general, parece que el SARS-CoV-2 produce con menor probabilidad enfermedad grave, pero se transmite de forma comunitaria mucho más fácilmente. El MERS-CoV utiliza el DPP4 (dipeptidil peptidasa 4) como receptor de entrada. La mortalidad es menor en el COVID-19 que en el SARS-CoV y el MERS-CoV y el reservorio natural de los SARS son los murciélagos, mientras que el del MERS son los camellos (40,41).

El daño alveolar difuso que se encuentra en pacientes con COVID-19 es un hallazgo inespecífico, ya que puede tener diversas etiologías, tanto infecciosas producidas por MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2 o virus influenza, como no infecciosas. Sin embargo, aunque en otros coronavirus también se puede encontrar, la afectación vascular grave

es una característica más común en el SARS-CoV-2, pudiendo llegar a producir una coagulación intravascular diseminada (CID) y trombosis de grandes vasos que están relacionadas con el fallo multiorgánico y la muerte.

Se han cuantificado niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), IL-6, IL-8 y TNF, que están involucrados en el mecanismo del SDRA y se habían identificado previamente en el MERS-CoV y SARS-CoV(5). Los datos iniciales que se tienen sobre imágenes de TC sugieren que los hallazgos tienen características similares a las del SARS y MERS, como las opacidades en vidrio deslustrado, las consolidaciones, el patrón en empedrado y la predominancia periférica. Por el contrario, la afectación multifocal parece ser distintiva del SARS-CoV-2. En el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV se han encontrado hallazgos inmunopatológicos comunes como la linfopenia, trombocitopenia o leucopenia, mientras que con el MERS-CoV puede compartir la monocitosis e incluso leucocitosis (31,41).

En cuanto a los virus Influenza, también presentan algunos elementos comunes con el SARS-CoV-2, pero pertenecen a otra familia, la *Orthomyxoviridae*. El serotipo A tiene una mortalidad inferior a los Coronavirus (< 0,1%), un periodo de incubación más corto (2 días), utiliza como reservorio a las aves y se une a moléculas con ácido siálico para entrar al organismo humano (41).

En un estudio comparativo de los hallazgos en el tejido pulmonar de pacientes con COVID-19 e infectados por el virus influenza A (H1N1, asociado a las pandemias de 1918 y 2009), se evidenciaron características comunes del patrón morfológico como el daño difuso alveolar o la infiltración de linfocitos perivascular y otras distintivas relacionadas con los vasos(42). Se observó que la presencia de microtrombos en capilares alveolares era nueve veces más prevalente en los infectados por SARS-CoV-2. Además, estos pacientes tenían un número elevado de células endoteliales ECA2+ y cambios histológicos como alteración de las uniones intercelulares y pérdida de contacto con la membrana basal. La invasión por el SARS-CoV-2 afecta directamente a los vasos desarrollando una endotelitis que contribuye al daño vascular(42). En otro estudio realizado por Nagashima et al. (36) se observaron niveles más altos de IL-6 y TNF- α en pacientes con COVID-19 que en los afectados por el virus influenza H1N1 y una mayor

expresión endotelial de ICAM-1, reflejo de un estado proinflamatorio que resulta en disfunción endotelial.

Esta comparación del SARS-CoV-2 con otros virus puede verse resumida en la **tabla 6 del anexo**, adaptada de Abdelrahman et al (41).

6.2 COMPARACIÓN CON SEPSIS

La sepsis es un síndrome clínico que resulta de la respuesta inmunológica desregulada del organismo ante un proceso infeccioso. En el consenso internacional de 2016 (Sepsis-3) fue definida como una “disfunción de los órganos que pone en peligro la vida causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección”(43). Continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento. La mortalidad de los pacientes con sepsis y fallo multiorgánico fue del 35% en España en 2017 y del 42,9% si presentaban shock séptico, pero la tendencia global es una disminución progresiva. La causa predominante son las bacterias gram negativas como la *E. coli* (44).

En cuanto al diagnóstico, en el consenso internacional Sepsis-3 quedaron establecidos los criterios clínicos de sepsis. Debe haber una sospecha o una infección documentada y un aumento agudo ≥ 2 puntos en la escala SOFA (Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment). Esta puntuación refleja un riesgo de mortalidad del 10% en la población hospitalaria con infección y sus criterios se encuentran en la **tabla 3**.

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥ 400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, $\times 10^3/\mu\text{L}$	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥ 70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure;

^b Catecholamine doses are given as $\mu\text{g/kg}/\text{min}$ for at least 1 hour.

Pao₂, partial pressure of oxygen.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

Tabla 3. Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) Score (43,45).

Los pacientes con sospecha de infección que se encuentran en estado grave, que tienen mucha probabilidad de ingresar en la UCI o de muerte pueden ser rápidamente identificados con la escala qSOFA (quick SOFA), que se puede realizar a pie de cama. Los elementos que tiene en cuenta son una frecuencia respiratoria ≥ 22 por minuto, alteración del nivel de conciencia y tensión arterial sistólica 100 mmHg (43).

El pronóstico de los pacientes con sepsis se agrava si presentan shock séptico, en el que se producen alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas. Puede ser diagnosticado en pacientes con sepsis que presenten hipotensión persistente que requiera vasopresores para mantener una MAP (mean arterial pressure) ≥ 65 mmHg y un lactato > 2 mmol/L o > 18 mg/dL a pesar de una adecuada fluidoterapia. Estos criterios ayudan a identificar a pacientes con más de un 40% de mortalidad(43).

Como ya se ha visto en el COVID-19, cuando algún patógeno infecta el organismo, se pone en marcha el sistema inmune innato. En el proceso de la sepsis, los monocitos y macrófagos tienen receptores como toll-like receptores (TLRs), NOD-like receptors, C-type leptin receptors o RIG-1 like receptors, que reconocen PAMPs. Los PAMPs son determinados componentes de los agentes patógenos que el organismo reconoce como endotoxinas o lipopolisacáridos. La activación de estos receptores pone en marcha una cascada de señalización que resulta en la transcripción y liberación de citoquinas proinflamatorias como TNF α , IL-1 e IL-6(46). El inflamasoma NLRP3 está involucrado también en este proceso, en concreto, parece que la IL1 β tiene un papel importante(18). Algunos de los receptores como los NOD-like se pueden agregar al inflamasoma. Las citoquinas producen la activación de células inmunes, del complemento y aumento de reactantes de fase aguda. De esta manera, se produce una gran respuesta inflamatoria del organismo y una activación del sistema hemostático.

En cuanto al sistema hemostático, las cascadas de la coagulación también se ponen en marcha en todo este proceso mediante distintos mecanismos. Las manifestaciones pueden ser desde una trombocitopenia leve hasta una coagulación intravascular diseminada (CID), siendo la sepsis una de sus causas más importantes. Existen varias vías por las que se crea el ambiente protrombótico en la sepsis. Por un lado, se activan monocitos y células endoteliales tras la liberación de citoquinas producidas por la agresión al organismo. Eso provoca una mayor expresión del factor tisular y la secreción

de factor de von Willebrand(32). Al mismo tiempo, los neutrófilos son activados en la sepsis y migran de la circulación a los tejidos afectados donde realizan varias funciones. Además de fagocitar y matar bacterias mediante enzimas y radicales libres de oxígeno, liberan factores antimicrobianos y trampas extracelulares (NETs) de DNA, histonas y otras proteínas para luchar contra la infección, pero que actúan como DAMPs y son altamente protrombóticos(47,48). Este proceso queda reflejado en la **figura 8**.

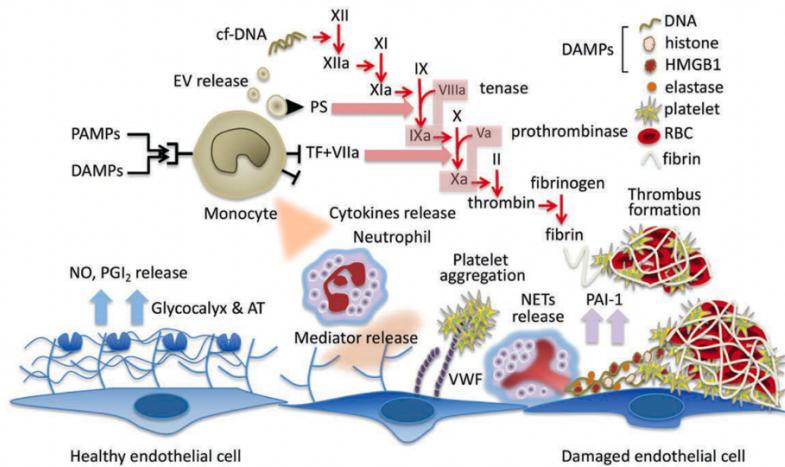


Figura 8. Mecanismos de formación de trombos en sepsis(47).

El resultado de la respuesta descontrolada del organismo a la infección puede ser un fallo multiorgánico. El corazón se ve afectado por la reacción inflamatoria, se produce una disfunción miocárdica facilitando una hipoperfusión de tejidos, que junto con la formación de microtrombos dificultan la llegada de oxígeno a las células(49). Esto provoca que las células entren en un metabolismo anaerobio con producción de ácido láctico, siendo el aumento de éste uno de los criterios de shock séptico(43).

El endotelio de los vasos se altera, favoreciendo el paso de líquido al espacio intersticial con la aparición de edema. En los pulmones, se produce una disrupción de la membrana alvéolo-capilar y se acumula líquido en el tejido intersticial y los alveolos. Hay una alteración de la ventilación-perfusión e hipoxia con una disminución de la compliance que resulta en un síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA)(46).

Otros órganos como los riñones, el tracto gastrointestinal o el sistema nervioso central también pueden verse afectados.

En la **tabla 7 del anexo** se recoge un resumen de las características comunes y las diferencias de la sepsis con respecto al COVID-19. El sistema inmune innato se activa en

ambos mediante los receptores reconocedores de patrones y se activan células inmunes que producen la tormenta de citoquinas. También, tienen en común la activación del inflamasoma, la liberación de NETs, la alteración de la coagulación y el estado protrombótico. No obstante, los mecanismos por los que se llega a estos estados parecen ser diferentes, ya que, como se ha explicado anteriormente, la CID del COVID-19 no siempre cumple los criterios de la ISTH y la JAAM y el SDRA presenta características peculiares. La mortalidad es muy superior en la sepsis (alrededor del 35%) y todavía más en caso de shock, que en el COVID-19 es menos frecuente (44).

6.3 COMPARACIÓN CON GRANDES QUEMADOS

Las lesiones por quemaduras pueden estar causadas por fricción, calor, frío, radiación, químicos o electricidad. Además del evidente daño de los tejidos que producen las quemaduras, se origina una respuesta fisiopatológica e inmunológica de todo el organismo(50). Los pacientes con importantes quemaduras presentan un estado hipermetabólico y catabólico, siendo una causa relevante de fallo multiorgánico, igual que el SARS-CoV-2 (51).

Inmediatamente después del daño, comienza una respuesta inflamatoria tanto local como sistémica que persiste durante mucho tiempo, incluso años después de la lesión(52). La reacción inflamatoria se puede amplificar mucho y descontrolar en las quemaduras más graves, entrando en un estado catabólico que ralentiza la curación.

En el proceso de curación de las lesiones por quemadura se pueden distinguir cuatro fases, que se solapan entre sí(50):

- 1. Hemostasis.** Comienza en el momento inicial de la lesión y consiste en una vasoconstricción y activación de la agregación y liberación de factores de crecimiento y de coagulación por parte de plaquetas, queratinocitos, macrófagos y fibroblastos. Con esto se consigue una matriz provisional con depósitos de coágulos de fibrina.
- 2. Inflamación.** Se inicia a las 24 horas y puede durar semanas o meses, dependiendo de la gravedad de la lesión. Las citoquinas inflamatorias son liberadas por neutrófilos y macrófagos iniciando un proceso que afecta a nivel local y sistémico.

3. **Proliferación.** Fibroblastos y queratinocitos son activados en el lugar de la lesión para reemplazar la matriz provisional por tejido conectivo, de granulación, angiogénesis y epitelización.
4. **Remodelado.** Mediante metaloproteinasas (MMPs) e inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs), el tejido de granulación y la matriz extracelular son remodelados. Se deposita colágeno y elastina y se transforman fibroblastos en miofibroblastos.

Desde el punto de vista de las reacciones inflamatorias graves, la fase más interesante es la segunda, por lo que es la que se va a explicar en más profundidad, junto con la dis regulación inmune que la acompaña.

Tras la lesión, en un primer lugar, existe una fase *ebb* o hipometabólica en la que se liberan hormonas de estrés y que suele terminar en un shock distributivo(50). Disminuye la perfusión de oxígeno a los tejidos por un aumento de la permeabilidad capilar que facilita el paso de líquido intravascular al espacio intersticial, produciendo edema tisular, hipovolemia relativa y una función cardiaca deprimida. El daño vascular se debe a factores de estrés oxidativo, aumento de los niveles de óxido nítrico y mediadores inflamatorios como la IL-6 o el TNF, que a su vez, afectan a la función del corazón(53). El estado de hipovolemia relativa produce una vasoconstricción en los órganos que dificulta su perfusión, haciendo necesaria una reposición de la volemia.

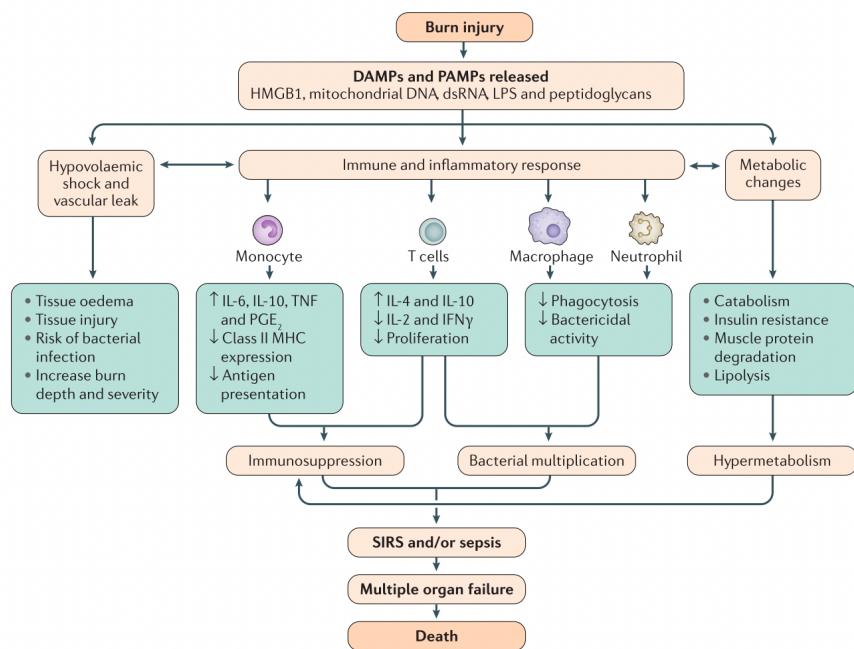
Después de unas 72-96 horas, se pasa a una fase *flow* o hipermetabólica, que es la que puede permanecer largo tiempo tras la agresión. Algunas hormonas de estrés como las catecolaminas, glucocorticoides o el glucagón inician la cascada de eventos que conducen a un estado catabólico con una liberación mantenida de mediadores proinflamatorios como IL-1, IL-6, TNF e IGF-1 (factor de crecimiento insulínico 1). Como resultado, aumenta la temperatura corporal, aumentan reactantes de fase aguda, se consumen proteínas, se genera resistencia a la insulina y se puede llegar a producir la disfunción de diversos órganos(52).

Por otro lado, la lesión por quemadura activa el sistema inmune innato, que por distintas vías acaba contribuyendo al estado inflamatorio. Cuando se produce la quemadura, se generan DAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Daño), los cuales son reconocidos por receptores Toll-like (TLRs) y NOD-like (NLRs), activando la vía del factor de

transcripción NF-κB, que era la misma vía involucrada en la inmunopatología del SARS-CoV-2. Entonces, se produce la liberación de las citoquinas y quimiocinas inflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 y TNF, derivando en un síndrome inflamatorio sistémico con activación de monocitos, macrófagos, neutrófilos, alteraciones de la temperatura, taquicardia y taquipnea(50).

Al mismo tiempo, hay otras funciones del sistema inmune que se suprimen como la presentación de antígenos de macrófagos, los neutrófilos, la proliferación de células T y la IL-2(54). Por este motivo, la respuesta inmune adaptativa se encuentra comprometida y los pacientes que han sufrido quemaduras severas tienen una alta susceptibilidad a las infecciones(50).

Figura 9. Esquema de la respuesta inmune e inflamatoria de las lesiones por quemadura realizado por Jeschke et al.(50).



En un estudio realizado por Feng et al. (51) se vio que más del 50% de los pacientes con quemaduras graves y necesidad de soporte ventilatorio desarrollaron un fallo multiorgánico en los primeros 5 días. Algunos de los predictores de esta complicación y que pueden permitir identificar a los pacientes de alto riesgo son un bajo nivel de albúmina (< 2,1 g/dL) y una superficie quemada del cuerpo igual o superior al 55%(51). Los factores de riesgo de mortalidad más importantes son la edad, el tamaño de la quemadura y las lesiones por inhalación y las causas más frecuentes de muerte son el fallo multiorgánico y las complicaciones infecciosas(55).

Uno de los mecanismos probables de infección en quemados es la translocación bacteriana debida a un aumento de permeabilidad de la pared intestinal que se produce como consecuencia de la hipoperfusión e inflamación. Se ha observado en estudios un cambio en las bacterias intestinales con un aumento de Enterobacterias potencialmente patógenas y una reducción de bacterias protectoras. La alteración de la pared intestinal permite la translocación de bacterias a los ganglios linfáticos mesentéricos, pudiendo ser el origen de la sepsis y posterior fallo multiorgánico(56).

Las alteraciones que se producen en las grandes quemaduras tienen muchas similitudes con otras situaciones de estrés del organismo como los traumatismos graves, sin embargo, en las quemaduras este estado inflamatorio se mantiene mucho más en el tiempo(52). En cuanto al COVID-19, se pueden observar mecanismos comunes en las vías de inflamación y de inmunopatología. Cabe destacar que las lesiones por quemaduras, tanto si son por inhalación como si no, pueden producir SDRA que se ve influenciado por la edad de los pacientes y la superficie corporal afectada, entre otros factores(57). Hesamirostami et al. (58) describieron una serie de casos en los que existían quemaduras e infección por SARS-CoV-2 de forma concomitante, concluyendo que la infección COVID-19 podía contribuir a un peor pronóstico de los pacientes, aumentando el riesgo de complicaciones con respecto a las esperadas por la gravedad de la quemadura.

Lo más destacado de la comparación de la reacción inflamatoria de los grandes quemados con la del SARS-CoV-2 queda plasmado en la **tabla 8 del anexo**. En los quemados, la respuesta inmune innata se activa inicialmente por DAMPs, aunque posteriormente pueden intervenir PAMPs si hay sobreinfección. Además, el estado hipermetabólico está precedido de una fase hipometabólica que en el COVID-19 no se produce y el daño de las células endoteliales se produce por estrés oxidativo en lugar de por invasión directa. El SDRA tiene las mismas diferencias que la sepsis y el fallo multiorgánico se puede producir por shock distributivo con daño vascular y translocación bacteriana con posible sepsis, mientras que en el COVID-19 ocurre como consecuencia de la afectación directa e indirecta de los diversos órganos por el virus y los fenómenos trombóticos.

6.4 COMPARACIÓN CON TRAUMATISMOS

Los traumatismos son lesiones muy frecuentes en la población y una causa frecuente de muerte, a pesar de los avances en los tratamientos. Inicialmente, el sangrado es el principal problema, ya que puede llevar a un shock hemorrágico con hipotensión e hipoxia por pérdida de volumen. Sin embargo, además del control inicial de la hemorragia, hay que tener en cuenta toda la respuesta inflamatoria que desencadena que tiene muchos puntos comunes con la del COVID-19, pudiendo llegar a desarrollar sepsis y fallo multiorgánico (59). En un estudio realizado por Wafaisade et al.(60) a lo largo de 15 años se observó que, aunque había disminuido la incidencia de sepsis postraumática, el pronóstico de los pacientes con sepsis no había cambiado sustancialmente con los años. Por lo tanto, las complicaciones sistémicas tras los traumatismos continúan siendo una gran causa de morbilidad y mortalidad. Algunos de los factores predictores de sepsis tras traumatismos son el sexo masculino, la edad, las condiciones previas de los pacientes, una puntuación en la escala de Glasgow ≤ 8 , la ISS (Injury Severity Score), AIS_{thorax} (Abbreviated Injury Scale) score ≥ 3 , la cantidad de lesiones, el número de unidades de transfusión y los procedimientos terapéuticos quirúrgicos(60).

El daño inicial de las lesiones por traumatismo está causado por la hipoperfusión y el shock, pero en cuanto se ponen en marcha los mecanismos de hemostasia, inflamación, endocrino y neurológico, la respuesta se generaliza a todo el organismo con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Igual que ocurre en las quemaduras, tras la agresión, los neutrófilos y células

necróticas liberan DAMPs o alarminas, que activan al sistema inmune y al complemento con gran producción de interleucinas (**figura 10**)(61). Todavía falta mucho de conocer acerca de todas estas moléculas, pero se han estudiado algunas como el HMGB1 (High-

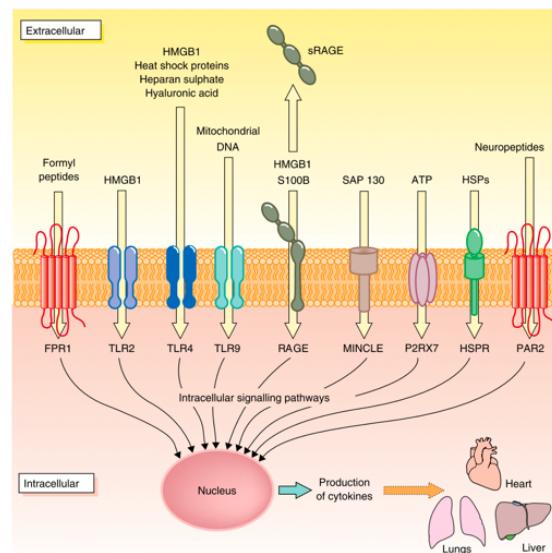


Figura 10. DAMPs involucrados en la respuesta inmune e inflamatoria de los traumatismos(61). HMGB: high-mobility group box protein (receptor), FPR: formyl peptide receptor, TLR: Toll-like receptor, Mincle: macrophage inducible C-type lectin, P2RX7: purinergic receptor, PAR: proteinase activated receptor, NF: nuclear factor

morbility group box 1), formyl péptidos, HSP (heat-shock proteins) o DNA mitocondrial, las cuales se unen a varios tipos de receptores como los Toll-like o RAGE (advanced glycation end products), activando la vía del NF-κB y produciendo citoquinas proinflamatorias como el TNF-α o la IL-1β(62).

Por otro lado, el sistema del complemento se ve afectado inmediatamente tras el traumatismo, pudiendo influir en la alteración de la posterior respuesta inmune en estos pacientes. Se ha visto una disfunción del complemento con una reducción de CH-50 en la primera hora tras el traumatismo pudiendo estar asociado a una mayor mortalidad y rápidos incrementos séricos de C3a, C5a y SC5b-9(63).

El resultado de toda esta cascada de acontecimientos es la lesión de diversos órganos. En cuanto al pulmón, los traumatismos son otra de las causas de SDRA. En concreto, se ha relacionado el HMGB 1 con el desarrollo de lesiones agudas en el pulmón después de hemorragias(64).

Otro elemento que puede producir daño directo sobre el pulmón son los neutrófilos, que migran a través del endotelio dañado de varios órganos activados por las citoquinas proinflamatorias. En el tejido, los neutrófilos liberan proteasas y especies reactivas de oxígeno que dañan el tejido sano y exacerbán la inflamación, ocasionando daño localizado en ese órgano, que en el pulmón se traduce en SDRA(65). Hay que tener en cuenta que, aunque inicialmente los neutrófilos son activados en la inflamación sistémica, su capacidad bactericida en los días siguientes se ve comprometida, contribuyendo a la disfunción inmune y propensión a infecciones. Tras los traumatismos, se ha visto que los polimorfonucleares de la circulación periférica tienen una respuesta disminuida al FcγRII, que es un receptor de anticuerpos que activa a células fagocíticas para la eliminación de patógenos, lo cual se relaciona con la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica y el riesgo de SDRA(66).

Tanto la patogenia de los traumatismos severos como de la infección por SARS-CoV-2 incluye un estado hiperinflamatorio y distress respiratorio agudo con vías de activación con muchas similitudes, por lo que en los pacientes los que coexisten las dos patologías podrían tener una respuesta amplificada. En consecuencia, es necesario tener en consideración los riesgos y beneficios con una valoración del estado inflamatorio y respiratorio en el tratamiento de los pacientes con lesiones traumáticas graves y COVID-

19. Algunas de las medidas podrían ser medir los niveles de marcadores inflamatorios como IL-6, dímero D o proteína C reactiva, considerar realizar una ecografía Doppler en determinadas fracturas, descartar trombosis venosa profunda y tratarla adecuadamente en el caso de estar presente con anticoagulación o filtros de vena cava inferior de forma preoperatoria. Se pueden considerar alternativas terapéuticas ortopédicas menos agresivas en pacientes con síntomas(67).

La respuesta inflamatoria sistémica tras los traumatismos es tan potente que influye también en su manejo de los pacientes graves en los que la simple reparación de las fracturas y lesiones no es suficiente. Hace mucho tiempo que ya se practica la cirugía de control de daños, en especial en los traumatismos graves abdominales y lesiones en la guerra, para prevenir la triada de hipotermia, coagulopatía y acidosis metabólica resultante del shock hemorrágico, así como los daños que ocurren en tejidos blandos como el pulmón (SDRA) y el fallo multiorgánico(68). La cirugía de control de daños consiste en limitar la primera acción quirúrgica a una breve intervención para determinar la gravedad de la lesión y controlar las hemorragias y dejar para más adelante, cuando el paciente esté estable, la reparación definitiva. De este tipo de intervenciones ha derivado el concepto de control de daños en ortopedia, que se aplica al manejo de politraumatizados con fracturas pélvicas y de huesos largos asociadas, en los que se prioriza la estabilidad hemodinámica del paciente y el control de la respuesta inflamatoria sistémica(69).

Si la comparamos con la respuesta generalizada del COVID-19, el proceso inflamatorio e inmune en los traumatismos graves, se pone en marcha al reconocer unos DAMPs característicos en lugar de PAMPs. El daño vascular y el SDRA es más parecido al de la sepsis o los grandes quemados que al del COVID-19. El fallo multiorgánico en los traumatismos graves es frecuente que se produzca por shock hemorrágico. Esta comparación queda reflejada en la **tabla 9 del anexo**.

6.5 COMPARACIÓN CON SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS (CRS) DE LA TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T

La terapia con células T con receptores químéricos de antígenos (CAR-T) ha supuesto un gran avance en el tratamiento del cáncer, especialmente en las neoplasias

hematológicas. Actualmente, se utiliza en los linfomas no Hodgkin (NHL), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfoblástica crónica (CLL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfomas Hodgkin y mieloma múltiple(70). Consiste en modificar linfocitos T extraídos de sangre periférica del paciente en el laboratorio añadiéndoles un receptor quimérico de antígenos (CAR) diseñado por ingeniería genética. Se modifica el DNA de la célula para que exprese este receptor y sea capaz de reconocer determinados antígenos que expresan las células tumorales, como el CD19, que es uno de los más frecuentes. Sin embargo, no diferencian entre células tumorales y sanas, por lo que también atacarán a células sanas que expresen CD19, favoreciendo efectos tóxicos(71).

La estructura de estos linfocitos T modificados consta de un receptor de antígenos de tumores y un dominio de transducción de señal intracelular CD3 ζ con coestimuladores, que ha ido variando conforme se han ido creando nuevas generaciones, incluso se están haciendo ensayos con células CAR-NK. Actualmente están aprobados cuatro productos: *Kymriah* (Tisagenlecleucel), *Yescarta* (Axicabtagene ciloleucel), *Tecartus* (Brexucabtagene Autoleucel) y *Breyanzi* (Lisocabtagene maraleucel)(72).

A pesar de los grandes beneficios que se están obteniendo con estas terapias, pueden provocar distintos efectos secundarios que hay que tener en consideración, como el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral, neurotoxicidad, toxicidad de tejidos sanos que expresan los mismos antígenos que las células tumorales a los que van dirigidos o mutagénesis por inserción oncogénica(70). En el caso de esta revisión, el efecto tóxico que se va a tratar en más profundidad es el síndrome de liberación de citoquinas, ya que la liberación masiva de citoquinas es una parte esencial de la inmunopatología del COVID-19.

El síndrome de liberación de citoquinas (CRS) es uno de los efectos adversos más frecuentes de las terapias con células CAR-T y puede llegar a ser una complicación muy seria. En un estudio realizado por Hay et al.(73), se observó que lo presentaba el 70% de pacientes con esta terapia, aunque la mayoría de forma leve o moderada. Es un proceso con gran variabilidad personal, desde muy leve y autolimitado, hasta muy grave y con necesidad de soporte ventilatorio.

Cuando las células CAR-T reconocen a las células tumorales, se pone en marcha una respuesta inmune con activación de las células inmunes propias del organismo,

proliferación y aumento de la capacidad de destrucción. El resultado de esta interacción es la liberación de citoquinas y el inicio de una respuesta inflamatoria que puede llegar a causar síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) y muerte. Clínicamente, los pacientes pueden presentar al cabo de 2 o 3 días de recibir la terapia fiebre, mialgias, hipotensión, hipoxia, arritmias, fallo renal, derrame pleural, coagulopatía, aumento de las transaminasas y síndrome de activación de macrófagos o linfohistiocitosis hemofagocítica (MAS/HLH)(72).

A lo largo del tiempo ha habido diversos sistemas de clasificación de la gravedad del CRS, pero recientemente, la ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) realizó una guía para clasificar las toxicidades de la terapia con células CAR-T, entre ellas el CRS. Se hizo una clasificación en 4 grados de gravedad, el cual podemos observar en la **tabla 4** (74).

CRS Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever*	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$
With				
Hypotension	None	Not requiring vasopressors	Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
And/or†				
Hypoxia	None	Requiring low-flow nasal cannula‡ or blow-by	Requiring high-flow nasal cannula‡, facemask, nonrebreather mask, or Venturi mask	Requiring positive pressure (eg, CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

Organ toxicities associated with CRS may be graded according to CTCAE v5.0 but they do not influence CRS grading.

* Fever is defined as temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ not attributable to any other cause. In patients who have CRS then receive antipyretic or anticytokine therapy such as tocilizumab or steroids, fever is no longer required to grade subsequent CRS severity. In this case, CRS grading is driven by hypotension and/or hypoxia.

† CRS grade is determined by the more severe event: hypotension or hypoxia not attributable to any other cause. For example, a patient with temperature of 39.5°C , hypotension requiring 1 vasopressor, and hypoxia requiring low-flow nasal cannula is classified as grade 3 CRS.

‡ Low-flow nasal cannula is defined as oxygen delivered at ≤ 6 L/minute. Low flow also includes blow-by oxygen delivery, sometimes used in pediatrics. High-flow nasal cannula is defined as oxygen delivered at > 6 L/minute.

Tabla 4. Clasificación del síndrome de liberación de citoquinas (CRS) según la ASTCT(74).

El riesgo de presentar síndrome de liberación de citoquinas se podría reducir si se identificara a los pacientes que tienen más factores de riesgo de desarrollarlo para adaptar el régimen de tratamiento o tomar medidas preventivas. Se ha visto que algunos de los factores de riesgo son una mayor carga tumoral en la médula ósea, depleción linfática por ciclofosfamida o fludarabina, una mayor dosis de células CAR-T y trombocitopenia(73).

Una posible solución que se pensó fue reducir la dosis de células CAR-T en los pacientes con más riesgo, pero afectaba a la efectividad contra el tumor, por lo que parece más adecuado realizar una intervención temprana en pacientes con hallazgos clínicos y de laboratorio asociados a toxicidad(73). Se pueden encontrar incrementos de

determinadas citoquinas en las primeras horas que podrían estar asociados a un mayor riesgo de necesidad de ingreso en UCI.

Las principales citoquinas detectadas son la IL-6, IL-10, IFN γ , MCP-1, GM-CSF, TNF, IL-1, IL-2 e IL-8. La elevación de la IL-6, que puede ser debida a la activación de células endoteliales, causa alteración de la membrana capilar, hipotensión y activación del complemento y la coagulación. También se elevan otros marcadores inespecíficos de inflamación como la ferritina y la proteína C reactiva (75,76).

Los efectos tóxicos de las terapias con células CAR-T, a pesar de ser un ámbito completamente diferente de la infección por SARS-CoV-2, comparten la liberación descontrolada de citoquinas y sus consecuencias, como se recoge en la **tabla 10 del anexo**. En el COVID-19, la activación del sistema inmune se produce a consecuencia del virus, mientras que en esta terapia, las células CAR-T activan al sistema inmune contra las propias células del organismo al no diferenciarlas de células tumorales que presentan los mismos antígenos.

7. CONCLUSIONES

El virus SARS-CoV-2 se ha convertido en poco tiempo en el centro de muchas investigaciones debido a la necesidad de conocer sus características para proteger la salud de la población del planeta. Tras la revisión de diversos artículos, se puede llegar a estas conclusiones:

1. Todavía falta mucho por conocer y las múltiples hipótesis y datos aún deben ser corroborados.
2. Resulta evidente que, a pesar de la novedad de la situación, los mecanismos inmunopatológicos y fisiopatológicos que desencadena este virus no son nuevos y se pueden encontrar similitudes tanto en otros virus como en otras patologías que, en un principio, parecerían alejadas.
3. Las infecciones por otros Coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV son las patologías más cercanas a la actual. Llama la atención que, aún teniendo unos porcentajes de enfermedad grave y una mortalidad superior a la del SARS-CoV-2, no llegaron a producir tantas muertes como en esta pandemia. Se cree que en este aspecto la clave es la gran transmisibilidad del SARS-CoV-2.

4. En cuanto a la comparación con el resto de las patologías, el centro de la respuesta inflamatoria de todas las analizadas es la activación del sistema inmune innato con la tormenta de citoquinas que lleva a la alteración de todo el organismo. Los puntos más distintivos del SARS-CoV-2 con respecto a ellas son las características especiales del SDRA que produce y los mecanismos de alteración multiorgánica.
5. Es especialmente importante el estado protrombótico que se establece por distintas vías como el daño directo de las células endoteliales que expresan ECA2.
6. El síndrome de liberación de citoquinas originado como efecto tóxico de la terapia con células CAR-T es un ejemplo de cómo se activan los mismos mecanismos inflamatorios y de defensa por causas absolutamente diferentes.
7. Por último, los conocimientos y la experiencia adquirida con estas patologías pueden ser una gran fuente de información para la comprensión de la compleja respuesta inflamatoria que se desencadena en la infección por SARS-CoV-2 y es esencial para el manejo de los pacientes con COVID-19.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74.
2. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;362:1353–8.
3. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–20.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
5. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: Targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv*. 2020.
6. Boban M. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):1–7.
7. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449–58.
8. Heinz FX, Stiasny K. Profile of SARS-CoV-2. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(21–22):635–44.
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
10. 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*. 2020;181(2):271–80.
11. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250–6.
12. Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *mBio*. 2015;6(3):1–14.
13. Pasrija R, Naime M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:1–10.
14. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Möller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036–45.
15. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021;191(1):4–17.
16. Hussman JP. Cellular and molecular pathways of COVID-19 and potential points of therapeutic intervention. *Front Pharmacol*. 2020;11:1–36.

17. Shi H, Wang W, Yin J, Ouyang Y, Pang L, Feng Y, et al. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8+ T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia. *Cell Death Dis.* 2020;11(6):1-8.
18. Páramo JA. Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos. *Reumatol Clin.* 2020.
19. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(11).
20. Remy KE, Mazer M, Striker DA, Ellebedy AH, Walton AH, Unsinger J, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight.* 2020;5(17).
21. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1105-8.
22. Lamas-Barreiro JM, Alonso-Suárez M, Fernández-Martín JJ, Saavedra-Alonso JA. Supresión de angiotensina II en la infección por el virus SARS-CoV-2: una propuesta terapéutica. *Nefrología.* 2020;40(3):213-6.
23. Hirano T, Murakami M. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020;52(5):731-3.
24. López Pérez GT, Ramírez Sandoval M de LP, Torres Altamirano MS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2020;29(1):5-15.
25. Hanidzic D, Bittner EA. Hypotension, systemic inflammatory response syndrome, and COVID-19: a clinical conundrum. *Anesth Analg.* 2020;131(3):175-6.
26. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-6.
27. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it "typical" ARDS? *Crit Care.* 2020;24(1):198-202.
28. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1573-82.
29. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;307(23):2526-33.
30. Wilson JG, Simpson LJ, Ferreira AM, Rustagi A, Roque J, Asuni A, et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI Insight.* 2020;5(17).
31. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202-7.
32. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7.
33. Yamakawa K, Umemura Y, Murao S, Hayakawa M, Fujimi S. Optimal timing and early intervention with anticoagulant therapy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25.
34. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98.
35. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res.* 2020;127(4):571-87.
36. Nagashima S, Mendes MC, Camargo Martins AP, Borges NH, Godoy TM, Miggiolaro AFRDS, et al. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19 - Brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(10):2404-7.
37. 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.
38. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-27.
39. Cardinale V, Capurso G, Ianiro G, Gasbarrini A, Arcidiacono PG, Alvaro D. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liver Dis.* 2020;52(12):1383-9.
40. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):729-34.
41. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A respiratory viruses. *Front Immunol.* 2020;11.
42. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8.
43. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801-10.
44. Darbà J, Marsà A. Epidemiology, management and costs of sepsis in Spain (2008-2017): a retrospective multicentre study. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(7):1089-95.
45. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
46. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 2019;7:1-13.
47. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Anesthesiology.* 2020;132(5):1238-45.

48. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–5.
49. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):1–7.
50. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):11–35.
51. Feng JY, Chien JY, Kao KC, Tsai CL, Hung FM, Lin FM, et al. Predictors of early onset multiple organ dysfunction in major burn patients with ventilator support: Experience from A Mass Casualty Explosion. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9.
52. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty CC, Williams FN, Kraft R, et al. Long-term persistance of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PLoS One*. 2011;6(7).
53. Guillory AN, Clayton RP, Herndon DN, Finnerty CC. Cardiovascular dysfunction following burn injury: what we have learned from rat and mouse models. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):53–68.
54. Wood JJ, Rodrick ML, O'Mahony JB, Palder SB, Saporoschetz I, D'Eon P, et al. Inadequate interleukin 2 production. A fundamental immunological deficiency in patients with major burns. *Ann Surg*. 1984;200(3):311–20.
55. Sood RF, Gibran NS, Arnoldo BD, Gamelli RL, Herndon DN, Tompkins RG. Early leukocyte gene expression associated with age, burn size, and inhalation injury in severely burned adults. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;80(2):250–7.
56. Earley ZM, Akhtar S, Green SJ, Naqib A, Khan O, Cannon AR, et al. Burn injury alters the intestinal microbiome and increases gut permeability and bacterial translocation. *PLoS One*. 2015;10(7):1–16.
57. Tanita MT, Capeletti MM, Moreira TA, Petinelli RP, Cardoso LTQ, Grion CMC. Risk factors for acute respiratory distress syndrome in severe burns: prospective cohort study. *Int J Burns Trauma*. 2020;10(1):1–14.
58. Hesamirostami M, Nazarian R, Asghari H, Jafarirad A, Khosravi A, Nouranibaladezeaei S, et al. A case series of concomitant burn and COVID-19. *Burn Open*. 2021;5(1):34–8.
59. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014;384(9952):1455–65.
60. Wafaissaide A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Pafrath T, et al. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the trauma registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med*. 2011;39(4):621–8.
61. Manson J, Thiemermann C, Brohi K. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation. *Br J Surg*. 2012;99 Suppl 1:12–20.
62. Park JS, Svetkauskaitė D, He Q, Kim JY, Strassheim D, Ishizaka A, et al. Involvement of Toll-like Receptors 2 and 4 in cellular activation by High Mobility Group Box 1 Protein. *J Biol Chem*. 2004;279(9):7370–7.
63. Burk AM, Martin M, Flierl MA, Rittirsch D, Helm M, Lampl L, et al. Early complementopathy after multiple injuries in humans. *Shock*. 2012;37(4):348–54.
64. Kim JY, Park JS, Strassheim D, Douglas I, Diaz del Valle F, Asehnoune K, et al. HMGB1 contributes to the development of acute lung injury after hemorrhage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288(5):958–65.
65. Reino DC, Palange D, Feketeova E, Bonitz RP, Xu DZ, Lu Q, et al. Activation of toll-like receptor 4 is necessary for trauma hemorrhagic shock-induced gut injury and polymorphonuclear neutrophil priming. *Shock*. 2012;38(1):107–14.
66. Hietbrink F, Koenderman L, Althuizen M, Leenen LPH. Modulation of the innate immune response after trauma visualised by a change in functional PMN phenotype. *Injury*. 2009;40(8):851–5.
67. Puzziello RN, Pagani NR, Moverman MA, Moon AS, Menendez ME, Ryan SP. Inflammatory and coagulative considerations for the management of orthopaedic trauma patients with COVID-19: a review of the current evidence and our surgical experience. *J Orthop Trauma*. 2020;34(8):389–94.
68. Pape HC, Giannoudis P V., Krettek C, Trentz O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. *J Orthop Trauma*. 2005;19(8):551–62.
69. Kalinterakis G, Koutras A, Syllaios A, Michalakeas N, Lytras D, Tsilikis I. The evolution and impact of the “damage control orthopedics” paradigm in combat surgery: a review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019;29(3):501–8.
70. Han D, Xu Z, Zhuang Y, Ye Z, Qian Q. Current progress in CAR-T cell therapy for hematological malignancies. *J Cancer*. 2021;12(2):326–34.
71. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric Antigen Receptor–Modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1509–18.
72. Albinger N, Hartmann J, Ullrich E. Current status and perspective of CAR-T and CAR-NK cell therapy trials in Germany. *Gene Ther*. 2021.
73. Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor–modified T-cell therapy. *Blood*. 2017;130(21):2295–306.
74. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for Cytokine Release Syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625–38.
75. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med [Internet]*. 2018;24(6):739–48.
76. Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, Kharfan-Dabaja MA. Cytokine Release Syndrome: current perspectives. *Inmunotargets Ther*. 2019;8:43–52.

ANEXO: TABLAS COMPARATIVAS

	SDRA NO COVID-19	SDRA COVID-19
Definición	Edema pulmonar por hiperpermeabilidad capilar con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg, ausencia de respuesta a oxigenoterapia y PCP ≤ 18 mmHg.	
Tiempo de aparición desde la agresión al pulmón, inicio o empeoramiento de los síntomas	7 días	8-12 días
Pruebas de imagen	Opacidades o infiltrados bilaterales no explicados por presencia de derrame pleural, atelectasias o nódulos.	Daño difuso con opacidades en vidrio deslustrado y zonas de consolidación. No cavitación, linfadenopatías ni derrame.
Fisiopatología	Daño alveolar difuso con destrucción de células epiteliales y endoteliales.	Más daño de células epiteliales alveolares que del endotelio de capilares. Alteraciones más centradas en el pulmón.
Anatomía patológica	Membranas hialinas, exudado fibrinoso, infiltrado celular, zonas de fibrosis.	
Clínica	Disminución de la compliance con severa hipoxemia.	Compliance normal con severa hipoxemia. La gravedad de las imágenes y pruebas de laboratorio no se correlaciona con la clínica. Rápido deterioro posterior.
Citoquinas	Aumento de citoquinas como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18 y TNF- α .	
Clasificación gravedad ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O)	Leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ Moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ Severo: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$	Leve: $200 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ Leve-moderado: $150 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ Moderado-severo: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$

Tabla 5. Comparación SDRA del COVID-19 con el SDRA producido por otras causas (26, 27, 29, 30).

	SARS-CoV-2	SARS-CoV	MERS-CoV	Influenza
Clasificación		Familia <i>Coronaviridae</i> (género <i>Betacoronavirus</i>)		Familia <i>Orthomyxoviridae</i> (serotipos A, B, C)
Fechas señaladas	2019	2002	2012	1918 y 2009 (H1N1)
Reservorio natural		Murciélagos	Camellos	Aves
Transmisión			Aerosoles, gotas y contacto	
Incubación	2-14 días	2-7 días	2-14 días	2 días
Receptor de entrada		ECA2	DPP4	Moléculas con ácido siálico
Inmunopatología	Linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia	Linfopenia, trombocitopenia	Leucocitosis, monocitosis	Linfopenia, eosinopenia

Respuesta inflamatoria	Tormenta de citoquinas y estado protrombótico. Imágenes del SDRA del COVID-19 de características similares a las del MERS y SARS (opacidades en vidrio deslustrado, empedrado, consolidaciones...), siendo llamativa la afectación multifocal del SARS-CoV-2. Daño vascular especialmente importante en el SARS-CoV-2.			
Mortalidad	~ 3-6%	~ 11-15%	~ 34%	~ < 0,1%

Tabla 6. Comparación SARS-CoV-2 con otros virus, adaptada de Abdelrahman et al (41).

	COVID-19	SEPSIS
Causa	Virus SARS-CoV-2	Predominantemente bacterias
Respuesta inmune innata	PAMPs y DAMPs son reconocidos por RRP como Toll-like o NOD-like o RIG-I-like receptores	
Cascada inflamatoria	Activación de células inmunes que producen citoquinas proinflamatorias, activación del inflamasoma y liberación de NETs.	
Alteración coagulación y estado protrombótico	Secreción de factor tisular y de factor de von Willebrand.	
Invasión directa células endoteliales	Sí (expresión de ACE2)	No
SDRA	Hipoxemia con compliance normal	Hipoxemia con disminución de compliance
CID	No siempre cumple los criterios con diferencias en la alteración de niveles de dímero D y tiempos de coagulación.	Cumple criterios de criterios de la ISTH y de la JAAM.
Shock	Menos frecuente (niveles de lactato no suelen estar elevados)	Frecuente (aumento lactato)
Mortalidad	~ 3-6%	~ 35%

Tabla 7. Comparación reacción inflamatoria del COVID-19 con la de la sepsis (18, 27, 33, 44, 46).

	COVID-19	GRANDES QUEMADOS
Causa	Virus SARS-CoV-2	Lesiones por quemaduras graves (calor, frío, radiación...)
Patrones moleculares	PAMPs y DAMPs	DAMPs (y PAMPs si sobreinfección)
Respuesta inmune innata	PAMPs o DAMPs son reconocidos por RRP como Toll-like o NOD-like o RIG-I-like receptores que activan células inmunes y desencadenan la cascada de citoquinas.	
Proceso inflamatorio	Activación de células inmunes que producen citoquinas proinflamatorias, activación del inflamasoma y liberación de NETs.	1. Fase hipometabólica con alteración de la permeabilidad capilar y vasoconstricción. 2. Fase hipermetabólica con cascada proinflamatoria persistente en el tiempo.
Daño células endoteliales	Invasión directa (ECA2) y proceso inflamatorio.	Factores de estrés oxidativo con aumento de óxido nítrico y mediadores inflamatorios.

SDRA	Hipoxemia con compliance normal	Hipoxemia con disminución de compliance
Fallo multiorgánico	Afectación diversos órganos por el SARS-CoV-2 y fenómenos trombóticos.	Shock distributivo con daño vascular y translocación bacteriana que puede acabar en sepsis.

Tabla 8. Comparación reacción inflamatoria COVID-19 con la de los grandes quemados (27, 50, 51, 52,53).

	COVID-19	TRAUMATISMOS
Causa	Virus SARS-CoV-2	Lesiones graves por traumatismos
Patrones moleculares	PAMPs y DAMPs	DAMPs
Respuesta inmune innata	PAMPs o DAMPs son reconocidos por RRP como Toll-like o NOD-like o RIG-I-like receptores que activan células inmunes y desencadenan la cascada de citoquinas.	
Proceso inflamatorio	Activación de células inmunes que producen citoquinas proinflamatorias, activación del inflamasoma y liberación de NETs. Estado protrombótico.	
Daño células endoteliales	Invasión directa (ECA2) y proceso inflamatorio.	Factores de estrés oxidativo con aumento de óxido nítrico y mediadores inflamatorios.
SDRA	Hipoxemia con compliance normal	Hipoxemia con disminución de compliance
Fallo multiorgánico	Afectación diversos órganos por el SARS-CoV-2 y fenómenos trombóticos.	Shock hemorrágico

Tabla 9. Comparación reacción inflamatoria del COVID-19 con la de los traumatismos (27, 61, 62, 64).

	COVID-19	TERAPIA CÉLULAS CAR-T
Causa	Virus SARS-CoV-2	Efecto tóxico de la terapia antitumoral con células CAR-T.
Respuesta inmune innata	PAMPs o DAMPs son reconocidos por RRP como Toll-like o NOD-like o RIG-I-like receptores que activan células inmunes y desencadenan la cascada de citoquinas.	Células CAR-T reconocen determinados antígenos de células tumorales, pero no las diferencian de las sanas, por lo que atacarán a las células sanas que los expresen.
Proceso inflamatorio	Activación de células inmunes que producen un síndrome de liberación de citoquinas, activación del inflamasoma y un estado protrombótico.	
Consecuencias	SDRA y fallo multiorgánico	

Tabla 10. Comparación de la reacción inflamatoria del COVID-19 con el síndrome de liberación de citoquinas producido por la terapia con células CAR-T (12, 13, 18, 70, 72, 75, 76).