



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

El uso de la razón neutrófilos/linfocitos para diagnosticar la
severidad de la COVID-19.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

YATZARET MARTÍNEZ ORTIZ

TUTORA: Dra. EILEEN URIBE QUEROL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Me van a faltar páginas para agradecer a las personas que se han involucrado en mi carrera profesional, sin embargo merece reconocimiento especial mi Madre que con su esfuerzo y dedicación me ayudo a culminar mi carrera universitaria y me dio el apoyo suficiente para no decaer cuando todo parecía complicado e imposible. Te amo por siempre

A mi Padre, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Es un orgullo y privilegio ser su hija, son los mejores padres.

A mi hermanita por estar siempre presente, acompañándome, sacándome una sonrisa en el momento adecuado, por complementar mi vida y darle ese toque tan suyo.

A Ramón, por sus consejos, por sembrar en mí el amor a la universidad, gracias por acompañarme en el camino y sobre todo gracias por quererme desde el día uno.

A mi familia, porque son lo más importante que tengo en la vida, por creer en mí, por sus palabras de aliento y por nunca soltarme.

A mis amigos. Con todos los que compartí dentro y fuera de las aulas. Aquellos amigos de la facultad, que se convierten en amigos de vida y aquellos que son mis colegas, gracias por todo su apoyo y diversión.

De igual forma, agradezco a mi tutora de tesina, que gracias a sus consejos y correcciones hoy puedo culminar este trabajo. A los Profesores que me han visto crecer como persona, y gracias a sus conocimientos hoy puedo sentirme dichosa y contenta.

Así mismo, deseo expresar mi reconocimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente a la Facultad de Odontología por todas las atenciones, información brindada y conocimiento adquirido a lo largo de estos años.

Ojala algún día yo me convierta en esa fuerza para que puedan seguir avanzando en su camino.

DEDICATORIA

Por el esfuerzo, dedicación, paciencia, por su confianza y por todo lo que me ha dado a lo largo de mi carrera y de mi vida, este Proyecto de titulación va dedicado a mi madre

SIEMPRE JUNTAS, TE AMO.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
CAPITULO 1. SARS-COV 2 Y LA COVID 19.	8
1.1 Historia de los coronavirus	8
1.2.1 Taxonomía de los coronavirus	10
1.2.2 Características	11
1.2.3 Estructura	12
1.2.4 Infección y replicación viral	12
1.2.5 Patogénesis	14
1.3 LA COVID 19.	16
1.3.1 Definición	16
1.3.2 Transmisión	17
1.3.3 Síntomas	17
1.3.4 Factores de riesgo	18
1.3.5 Diagnostico, seguimiento y tratamiento	19
CAPITULO 2. COMPONENTES DE LA SANGRE Y SU MODIFICACIÓN POR LA COVID 19.	21
2.1 Composición de la sangre	21
2.1.2 Plasma sanguíneo	21
2.1.3 Células sanguíneas	22
2.1.3.1 Eritrocitos, hematíes o glóbulos rojos	23
2.1.3.2 Leucocitos o glóbulos blancos	24
2.1.3.3 Tipos de leucocitos	26
2.1.3.3.1 Neutrófilos	26
2.1.3.3.2 Eosinófilos	27
2.1.3.3.3 Basófilos	28
2.1.3.3.4 Linfocitos	29
2.1.3.3.5 Monocitos	30

2.1.3.3.6 Plaquetas	31
2.2 Biometría hemática	32
2.3 Serie roja (eritroide)	32
2.3.1 Parámetros registrados en la biometría hemática por parte de la serie roja sanguínea	33
2.4 Serie blanca (leucocitaria)	33
2.5 Serie plaquetaria	34
2.6 Componentes de la sangre que se modifican con la inflamación por la COVID 19	34
CAPITULO 3. INFLAMACION Y LA COVID 19	37
3.1 Inflamación	37
3.1.1 Signos de la inflamación	37
3.1.2 Clasificación	38
3.1.3 Inflamación asociada a la COVID 19	39
CAPITULO 4. Razón neutrófilos/linfocitos y el pronóstico de la gravedad de la enfermedad	45
4.1 Biomarcadores utilizados en la COVID 19	45
4.1.1 Proteína C reactiva	45
4.1.2 Interleucina 6 (IL-6)	46
4.1.3 Recuento de glóbulos blancos	46
4.1.4 Dimero D	47
4.1.5 Recuento de plaquetas	48
4.1.6 Troponina cardíaca	48
4.2 Razón neutrófilos/linfocitos (NLR) y pronóstico de la enfermedad por la COVID 19	49
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFIA	54

INTRODUCCIÓN

La enfermedad COVID-19, es una infección viral altamente transmisible causada por el virus SARS-CoV-2. Se convirtió en una pandemia, dado que se extendió por varios países, continentes y a todo el mundo y afecta a un gran número de personas. Es una enfermedad respiratoria que puede progresar al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y es desencadenada por mecanismos inmunopatológicos que causan inflamación excesiva y disfunción de los leucocitos. La evidencia sugiere que dentro de los cambios inmunopatológicos, la disminución de linfocitos y el aumento de citocinas, son promotores importantes de la progresión de la enfermedad y la muerte en las infecciones por coronavirus.

Los análisis de sangre (biometría hemática) de rutina nos dan un panorama del estado del paciente y el avance de la enfermedad mediante el análisis en los cambios en la cantidad y la distribución de la forma en los glóbulos, incluidos los glóbulos blancos (leucocitos), glóbulos rojos (eritrocitos), la hemoglobina y las plaquetas, entre otros. Los indicadores de los análisis de sangre de rutina indican muchos cambios patológicos y pueden ayudar en el diagnóstico cuando se desconoce la causa de la enfermedad.

La identificación de biomarcadores de laboratorio eficaces capaces de clasificar a los pacientes en función de su riesgo es imprescindible para poder garantizar un tratamiento oportuno. Los neutrófilos y los linfocitos son células que indican infección e inflamación. La razón neutrófilos/linfocitos (NLR, por sus siglas en inglés) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un marcador de inflamación con valor pronóstico en enfermedades, principalmente cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. La NLR se ha utilizado como biomarcador para diagnóstico de enfermedades como el cáncer y ha sido muy relevante desde el punto de vista clínico. Esto se debe a que en los casos no severos la concentración de neutrófilos es alto, mientras que la concentración de linfocitos es baja.

En este trabajo revisamos el papel de la NLR en pacientes con la COVID-19. Múltiples estudios sobre la COVID-19 han coincidido en el NLR es mayor en los casos severos de la COVID-19 que en los casos menos graves. Resulta de suma importancia conocer la NLR para conocer el pronóstico de los pacientes con la COVID-19 y tener un tratamiento adecuado para cada caso.

Capítulo 1

SARS-COV-2 y la COVID-19

1.1 Historia de los coronavirus

Existen varios tipos de coronavirus: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1. Estos virus fueron identificados en 1966, 1967, 2004 y 2005, respectivamente. Los coronavirus son virus con una amplia distribución geográfica y se transmiten sobre todo, durante el invierno. Estos virus son causa frecuente de resfriado común con síntomas leves en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, existen dos tipos de coronavirus altamente patógenos y transmisibles. El primero fue reportado en 2002 en la provincia de Guangdong, China, nombrado coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV; por sus siglas en inglés) y una década después, el segundo fue reportado en 2012, en Arabia Saudita nombrado el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV; por sus siglas en inglés) (Figura 1).

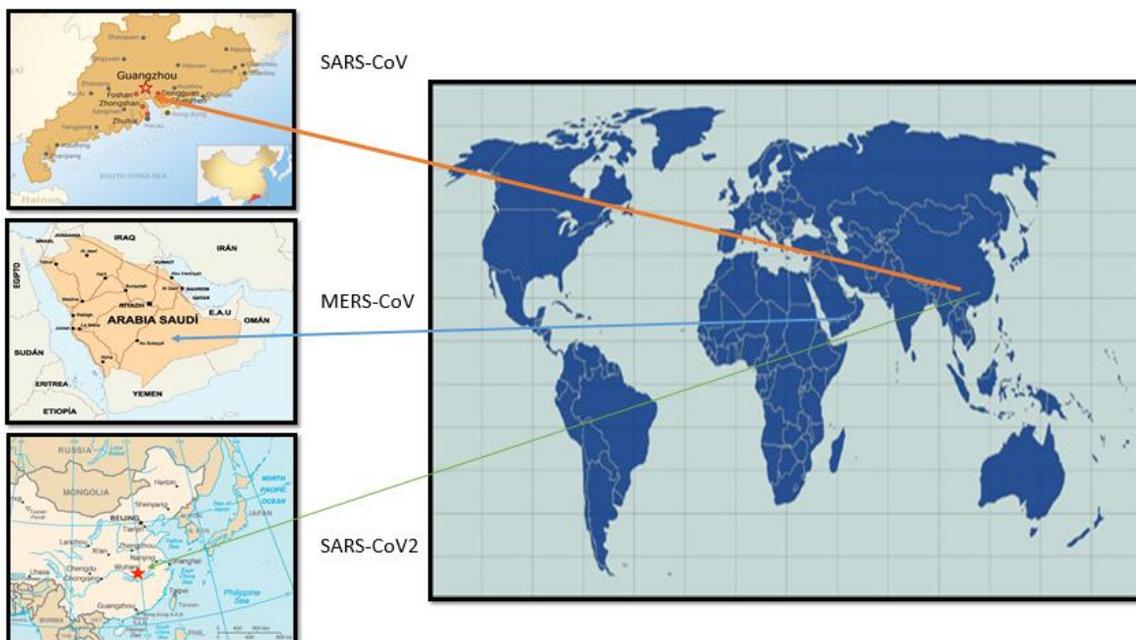


Figura 1. Mapa del mundo donde se señalan los países y las ciudades donde se identificaron por primera vez los coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV2. Diseños libres para fines educativos, auditoria propia.

Los coronavirus despertaron el interés de la investigación médica al demostrar su alta capacidad epidémica. Un nuevo coronavirus fue reportado en China (1). Para el 31 de diciembre de 2019 se tenían un total de 26 casos y una persona fallecida con diagnóstico de neumonía con etiología desconocida. Estos casos tuvieron su origen en el mercado mayorista de mariscos Huanan de Wuhan, China (Figura 1). El 7 de enero de 2020, en el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) se identificó el agente causante de la neumonía desconocida como un coronavirus que promovía un síndrome respiratorio agudo, por lo tanto, se le denominó SARS-CoV-2, por su similitud con el SARS-CoV, descubierto en 2003.(2)

En 2003 se reportaron más de 8,098 casos de infección por SARS-CoV, con 916 muertes que corresponden a una letalidad de 10% aproximadamente, catalogada como la primera nueva enfermedad infecciosa del siglo XXI que afectó a 29 países. En 2012, MERS-CoV infectó a 2,254 personas con 800 muertes, demostrando una alta mortalidad de 35%, que afectó a 27 países. (1)

Hasta el 13 de abril se reportaron 137 979 073 casos totales de la COVID-19 en el mundo, de los cuales, en México son 2 516 084 casos y 223 161 defunciones.

Los coronavirus infectan humanos, mamíferos y aves y tienen la capacidad de ocasionar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas (1). Los agentes etiológicos de las enfermedades causadas por coronavirus tienen características en común porque son altamente patógenos para los humanos y los reservorios animales originales son los murciélagos.(3)

En el caso de SARS el reservorio intermedio fue el gato civet y en el caso de MERS fueron los camellos dromedarios (Figura 2). Durante 2016 y 2017, otro coronavirus derivado de murciélagos causó un brote grave en animales, conocido como el síndrome de diarrea aguda porcina (SADS, por sus siglas en inglés), ocasionando

la muerte de 24 693 lechones a lo largo de 4 granjas en China. En este brote, el coronavirus fue transmitido directamente de los murciélagos a los cerdos, a través de sus heces.

Los reservorios animales del HCoV-NL63 (NL63) y del HCoV-229E (229E) son los murciélagos. En el caso de HCoV-OC43 (OC43) y HCoV-HKU1 (HKU1) probablemente se originaron de roedores. (Figura 2)

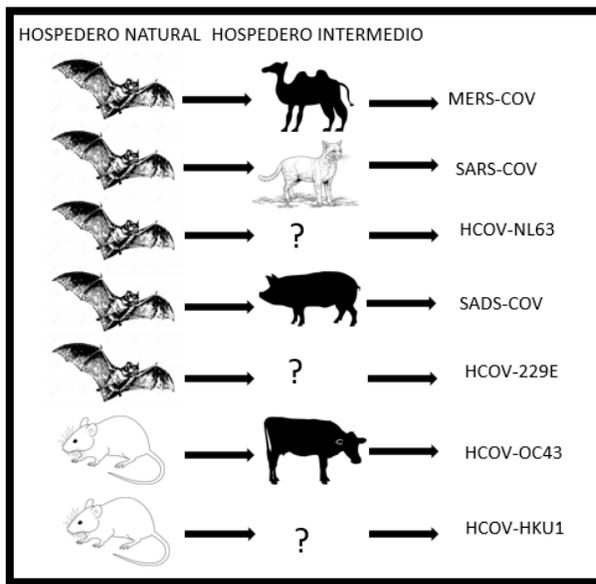


Figura 2. Animales portadores e intermediarios de diferentes tipos de coronavirus (las ilustraciones son diseños libres para fines educativos).

1.2 SARS-CoV-2

1.2.1 Taxonomía de los coronavirus

De acuerdo con el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, éstos pertenecen Rama Riboviria Reino:Orthornavirae Phylum: Pisuviricota Clase Pisoniviricetes al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, esta última consta de cuatro géneros Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, de acuerdo con sus datos filogenéticos y genómicos.

1.2.2 Características

Los coronavirus son virus envueltos, no segmentados, con un diámetro aproximado de 125 nm y con un genoma de RNA de cadena simple de sentido positivo (ssRNA, por sus siglas en inglés). Se le llama coronavirus por la corona de puntas que se observa alrededor del virus en imágenes de microscopía electrónica (80-160 nm de tamaño). El genoma de los coronavirus se considera el más grande de los virus de RNA con un tamaño de aproximadamente 30 kilobases (4). El genoma codifica para cuatro proteínas estructurales que incluyen la glicoproteína de espiga, la proteína de envoltura, la proteína de membrana y la proteína de nucleocápside (Figura 3). También, codifica para otras 16 proteínas no estructurales que además de permitir la transcripción y replicación viral, interfieren con la respuesta inmune innata del hospedero. Entre ellas destacan la helicasa y la RNA polimerasa dependiente de RNA.(1, 5)

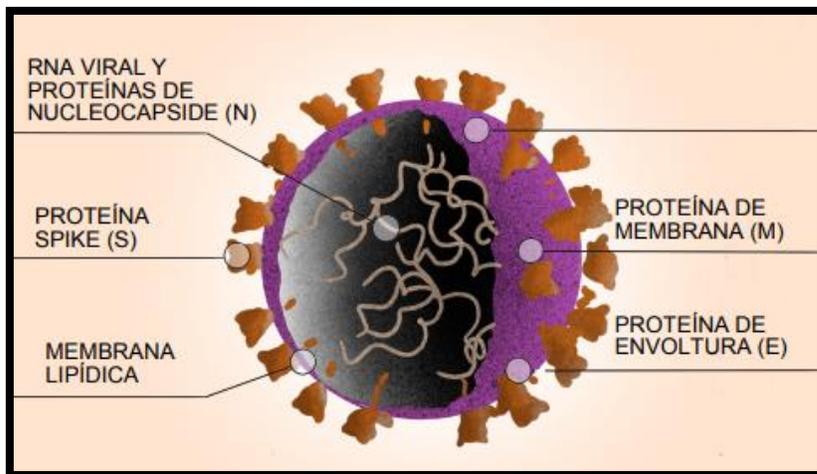


Figura 3. Estructura del Coronavirus. Fuente directa.

Con base en su secuencia genómica es muy probable que todos los coronavirus humanos tienen un ancestro común. Además, usan reservorios naturales o intermediarios en animales y tienen la capacidad de cruzar la barrera entre especies. El nuevo coronavirus zoonótico es llamado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)

1.2.3 Estructura

SARS-CoV-2 es un Betacoronavirus. Las puntas de su corona corresponden a la glicoproteína de espiga (S), distribuidas en toda la superficie viral. Esta proteína es responsable de la unión y fusión del virus con la membrana celular. Otra proteína estructural es la proteína de membrana (M). Ésta es responsable del transporte transmembrana de nutrientes, liberación de la partícula viral y eventual formación de su envoltura. La proteína E está encargada del ensamblaje del virus. La proteína de N empaqueta el RNA en una nucleocápside helicoidal. (Figura 4). (3, 6)

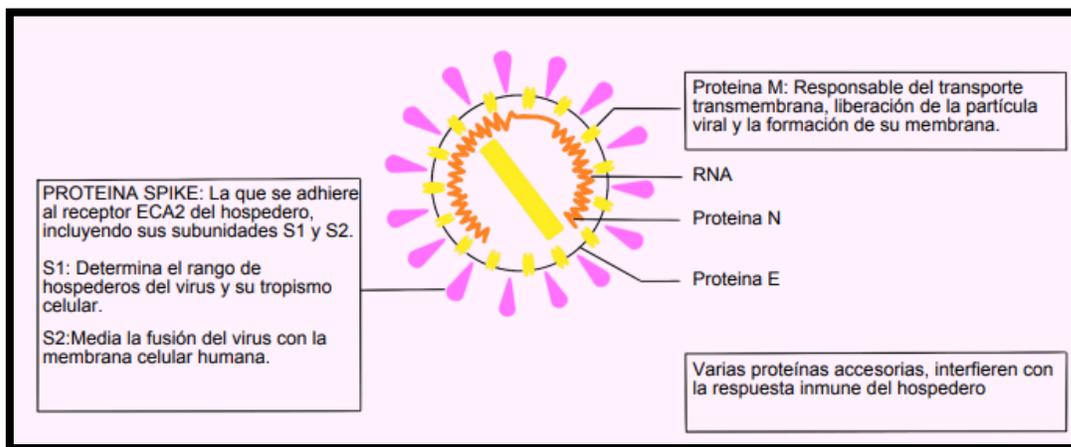


Figura 4. Función de las proteínas que conforman al SARS-CoV2. Modificada de (3)

1.2.4 Infección y replicación viral

La unión del virus a un receptor expresado por las células del hospedero es el primer paso de una infección viral. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es el receptor celular que se une a la glicoproteína S de SARS-CoV-2. La afinidad de la glicoproteína S del SARS-CoV-2 por ECA2 es igual o superior a la encontrada en los SARS-CoV, aislados durante la epidemia de SARS, de 2002 – 2003. La unión del virus a la célula es un paso decisivo para la infección. La glicoproteína S utiliza sus dos subunidades funcionales para infectar a la célula. La subunidad S1 es responsable de la unión con el receptor de la célula hospedero y la subunidad S2 es responsable de la fusión del virus con la membrana celular (Figura 5).

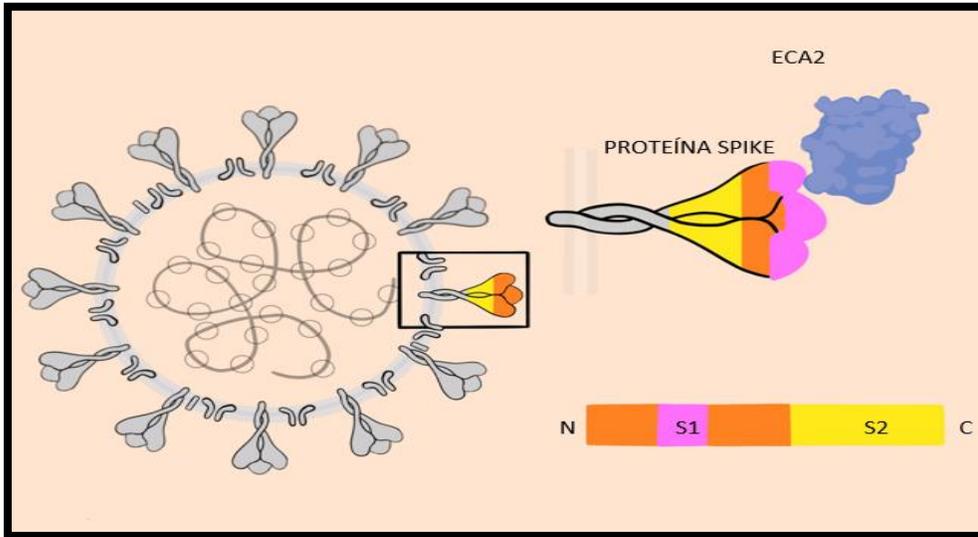


Figura 5: Proteína Spike con su subunidad S1 Y S2. Modificada de (7)

La unión de la glicoproteína S con ECA2 resulta en un complejo que es procesado proteolíticamente por la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés). Una vez que se completa la unión virus/membrana celular, se inicia la fusión del virus con la célula. ECA2 se hidrolisa y la glicoproteína S se activa, iniciando la fusión del virus con la membrana celular y entrando a la célula del hospedero. Al finalizar la fusión virus/membrana celular, el RNA viral se libera en el citoplasma de la célula y comienza la traducción de las poliproteínas 1a y 1ab (pp1a y pp1ab). Después, se comienza la transcripción de los RNA subgenómicos y la replicación del genoma viral. Las glicoproteínas de envoltura recién formadas se insertan en el retículo endoplásmico rugoso o en las membranas del aparato de Golgi. Seguidamente, el RNA mensajero y las proteínas de la nucleocápside se ensamblan para formar los viriones. Las partículas virales recién formadas entonces brotan dentro del compartimento intermedio entre el retículo endoplásmico y el aparato Golgi. De este compartimento, las vesículas que contienen los viriones emergen y migran hacia la membrana plasmática celular. Las partículas virales son liberadas por la célula y proceden a infectar nuevas células, en un ciclo repetitivo (Figura 6)

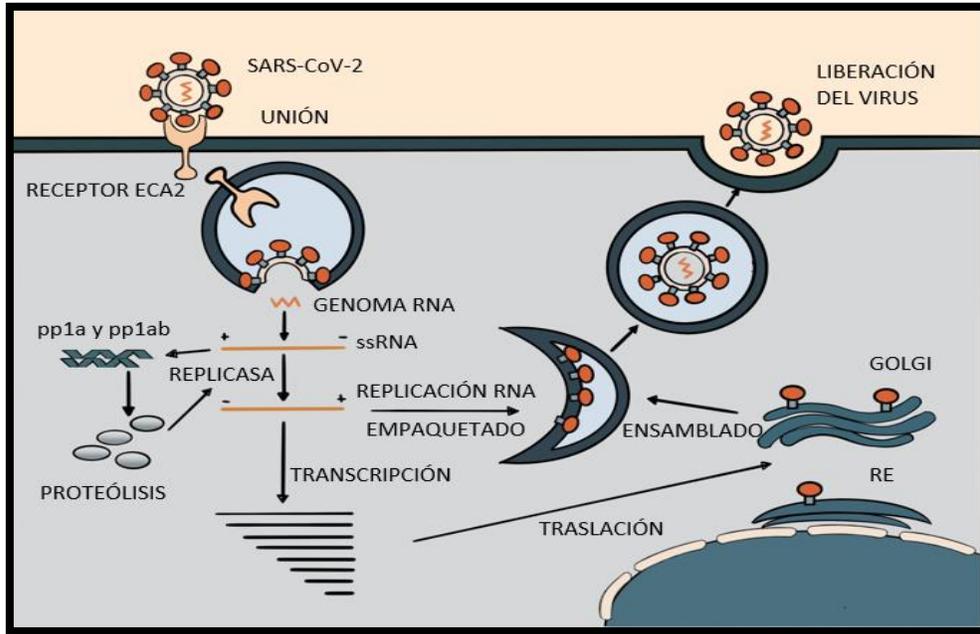


Figura 6: Replicación de SARS-CoV2. Modificada de (8)

1.2.5 Patogénesis

El virus SARS-CoV-2 accede al tracto respiratorio al ingresar alguna gota de secreciones nasales u orales de un individuo infectado. Ingresando a las membranas de las mucosas, especialmente la nasal, orofaríngea y laríngea. Posteriormente, puede ingresar e infectar a los pulmones por continuidad. Una vez que infecta las células de los pulmones, el virus ingresa a la sangre causando una viremia. Los virus llegan todos los órganos que expresan el receptor ECA2. ECA2, como se mencionó antes, es el receptor identificado como puerta de entrada para SARS-CoV-2. ECA2 es una enzima expresada a la membrana celular de células ubicadas en el cerebro, el corazón, las arterias, el endotelio respiratorio, los pulmones (específicamente en sus células alveolares tipo II -AT2, por sus siglas en inglés-), hígado, intestinos, riñones y testículos. La función principal de ECA2 es disminuir la presión arterial al catalizar la hidrólisis de angiotensina II (un péptido vasoconstrictor) en angiotensina 1-7 (un vasodilatador).

SARS-CoV-2 se une a toda célula corporal que expresa ECA2 y TMPRSS2 en su superficie, causando una respuesta inflamatoria sistémica. Esta respuesta se inicia con una tormenta de citocinas, la cual consiste en una liberación de grandes cantidades de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Entre las citocinas destacan el interferón alfa (IFN- α), el interferón gamma (IFN- γ), la interleucina (IL) 1 β , la IL-6, la IL-12, la IL-18, la IL-33, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor de crecimiento transformante β (TGF β). Dentro de las quimiocinas destacan la CCL2, la CCL3, la CCL5, la CXCL8, la CXCL9 y la CXCL10. Esta tormenta es un ataque al sistema inmunológico que causa daño alveolar difuso, insuficiencia orgánica múltiple y si en casos graves la muerte. La unión de SARS-CoV-2 a los receptores ECA2 ubicados en células que expresan en la superficie los AT2 (receptores para la angiotensina II), desencadena una cascada de inflamación en las vías respiratorias inferiores, ocasionando un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). SARS-CoV-2 no solo obtiene la entrada a las células pulmonares a través de ECA2, regula de forma negativa su expresión en la superficie de estas células, a tal grado que la enzima se torna incapaz de ejercer sus efectos protectores sobre los órganos corporales. La regulación negativa de la expresión de ECA2 en las células pulmonares, conlleva a la acumulación de angiotensina II y a la activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se cree, que esta actividad no controlada de angiotensina II puede ser en parte responsable de la lesión orgánica de la enfermedad causada por el coronavirus 2019 (COVID-19). (Figura 7) (3)

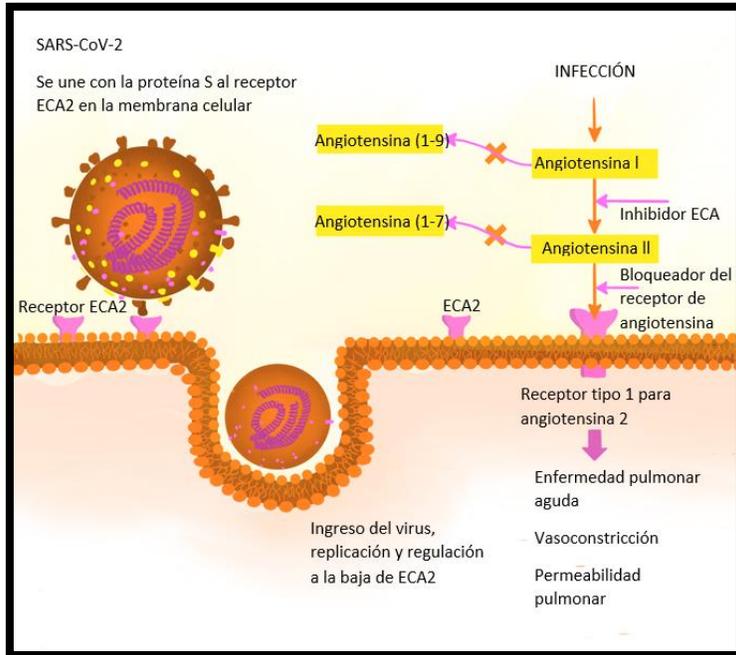


Figura 7: Proceso de acumulación de angiotensina II. Fuente directa.

1.3 La COVID-19

1.3.1 Definición

La enfermedad COVID-19 de reciente aparición, es una infección viral altamente transmisible causada por el virus SARS-CoV-2 (9). La epidemia de la COVID-19 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020 (10). El Director General de la OMS, el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, anunció el 11 de marzo de 2020 que la nueva enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) se convirtió en una pandemia, dado que se extendió por varios países, continentes y a todo el mundo y afecta a un gran número de personas. El primer caso de la COVID-19 que se detectó en México fue el 27 de febrero de 2020 (2).

1.3.2 TRANSMISIÓN

El virus se transmite de una persona a otra mediante gotas respiratorias o de saliva y el contacto cercano con las secreciones de la mucosa nasal, oral y ocular de una persona infectada. También, se transmite directamente por la inhalación de pequeñas gotas cuando la persona infectada tose o estornuda. La transmisión fecal-oral también se ha sugerido y recientemente se ha propuesto un mecanismo de transmisión vertical. Las pequeñas gotas al ser expulsadas al estornudar o toser pueden viajar hasta 2 metros. Este hallazgo permitió establecer el criterio de distanciamiento social de 2 metros. El virus puede depositarse en muchas superficies y puede sobrevivir durante días en condiciones favorables dependiendo de la superficie (Figura 8).

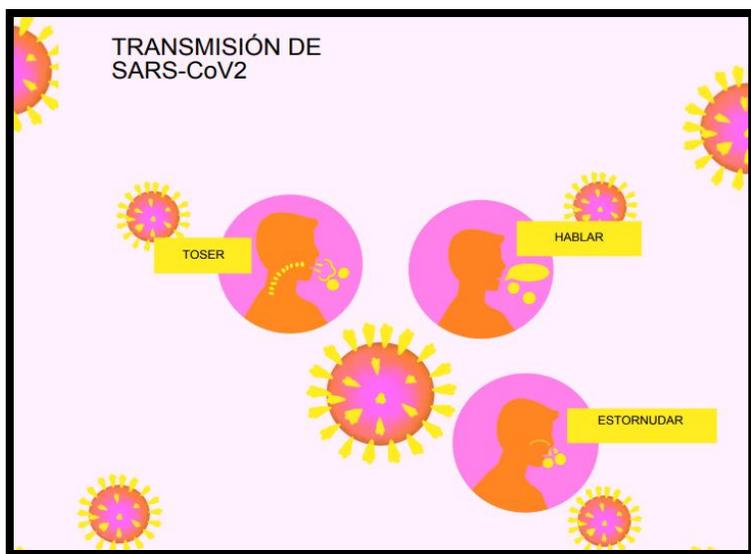


Figura 8: Medios de transmisión del SARS- CoV 2. Fuente directa.

1.3.3 Síntomas

El virus tiene un período de incubación medio de 5 días (intervalo de confianza del 95%). Las personas infectadas que no presenta la enfermedad COVID-19 se denominan asintomáticos y se cree que son muy frecuentes, pero esto sólo se sabría haciendo pruebas a toda la población. Las personas que se infectan y

después del periodo de incubación, comienzan con diversos síntomas, se enferman de la COVID-19 (1).

El perfil clínico de la COVID-19 es variado, los casos leves son los más frecuentes. Los síntomas suelen comenzar con síndromes inespecíficos. Los más comunes son fiebre (88-91 %), tos seca (67,8 %), disnea, mialgias y fatiga (51 %), y los menos frecuentes son confusión, cefalea, dolor faríngeo, rinorrea, dolor abdominal, diarrea (3,8 %), náuseas, vómitos (5 %), pérdida de gusto y olfato. (Figura 9)



Figura 9: Síntomas de la COVID-19. Fuente directa.

1.3.4 Factores de riesgo

La recuperación de la COVID-19 es variable, pero si el sistema inmunológico superó la infección después de 13 días se debe observar una notable mejoría. Sin embargo, la infección se puede prolongar hasta 17 días o más días en pacientes con síntomas respiratorios o con comorbilidades. En casi todo el mundo, la letalidad de la enfermedad tiene una relación directa con la edad del paciente afectado y con la presencia de comorbilidades como la hipertensión (presente en el 17 %), la diabetes (8 %), las enfermedades cardíacas (5 %), y especialmente las que se tratan con medicamentos promotores de ACE2, y enfermedades respiratorias (2 %) (11). Sin embargo, en México el grupo de edad más afectado es el de 45 a 64 años donde la mortalidad es del 62.6%, seguido del grupo de 65 años y más con 33.0% y del grupo de 20 a 44 años con 18.4% (12).

1.3.5 Diagnóstico, seguimiento y tratamiento

1.3.5.1 Prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Para el diagnóstico preciso de la enfermedad se realiza esta prueba. Los instrumentos y técnicas de PCR se utilizan tanto en laboratorios clínicos como de investigación. La prueba de PCR se utiliza ampliamente para la detección de agentes patógenos. En este caso, se utiliza para la detección del genoma del virus y actualmente es la prueba más utilizada. Para detectar el genoma del virus por PCR primero se requiere tomar una muestra del sitio donde se puede alojar el virus. Mediante el raspado con un hisopo de la cavidad nasal se obtiene un exudado. Del exudado se extrae y purifica el RNA. Posteriormente, el RNA se retrotranscribe y se amplifica por PCR (RT-PCR). El RNA se retrotranscribe para obtener el cDNA (DNA complementario) y luego se amplifica utilizando los conjuntos de cebadores y se detecta utilizando sondas específicas.

La prueba basada de PCR fue la prueba inicial utilizada en la pandemia y forma parte Panel de diagnóstico de RT-PCR en tiempo real, del nuevo coronavirus de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) 2019.

1.3.5.2 Biometría hemática y química sanguínea

A los pacientes con sospecha de presentar la COVID-19 o con diagnóstico preciso se les pide realizar estudios de laboratorio para conocer las concentraciones de diferentes células y componentes plasmáticos. Se ha observado que en los estudios de laboratorio, los leucocitos se encuentran en valores normales o bajos (33,7 %), linfopenia (83,2 %), trombocitopenia (36,2 %), elevación de la concentración de enzimas hepáticas y musculares, aumento de la proteína C reactiva y aceleraciones respiratorias repentinas que son producto de la neumonía intersticial.

1.3.5.3 Pruebas de gabinete

Además, se realizan radiografías y/o tomografías de tórax. Las radiografías de tórax muestran afectación intersticial, más notable en el pulmón periférico. En el caso de las tomografías se define mejor la afectación pulmonar con imágenes en vidrio despulido y áreas de consolidación segmentarias en ambos pulmones, hasta el momento se desconocen las secuelas imagenológicas a largo plazo (1).

1.3.5.4 Pruebas serológicas

Una vez que se ha padecido la enfermedad se pueden realizar este tipo de pruebas para identificar la producción de anticuerpos. Las pruebas serológicas se definen como un procedimiento de diagnóstico utilizado para identificar la presencia de una respuesta inmune contra un agente infeccioso. Este tipo de prueba ayuda a establecer si los individuos han sido infectados por el virus y/o han desarrollado una respuesta inmune. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) respaldan a las pruebas serológicas en COVID-19, que es una estrategia que se utiliza principalmente con fines epidemiológicos y de vigilancia (1).

Las pruebas serológicas abarcan la identificación (mediante ensayos cualitativos) y/o la medición (mediante ensayos cuantitativos) de diferentes clases de inmunoglobulinas (típicamente IgA, IgM, IgG), aunque no existen pruebas para detección de anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2. Se infiere que son contra el virus cuando se tuvo un diagnóstico previo de PCR (1).

Los anticuerpos IgM se vuelven detectables en suero durante las primeras semanas posteriores a la infección y luego el isotipo cambia a IgG. Por lo tanto, IgM proporciona una indicación de infección en etapa temprana, mientras que IgG indica una infección actual o previa. Esta prueba proporciona una evaluación de la respuesta de anticuerpos a corto y largo plazo, la abundancia y la diversidad de anticuerpos. Estas pruebas son fáciles de realizar, brindan una respuesta rápida y, por lo tanto, son un método de alto rendimiento para diagnosticar infecciones virales. (13)

Capítulo 2

Componentes de la sangre y su modificación por la COVID-19

2.1 Composición de la sangre

La sangre, es un tejido conjuntivo especializado que transporta una serie de sustancias de un conjunto de células a otro. Para poder hacer su función, la sangre se transporta por el aparato circulatorio sanguíneo que es una red de arterias y venas. La sangre tiene un color rojo brillante en el interior de las arterias y color rojo oscuro cuando circula por las venas (14).

La sangre está compuesta por el plasma, sustancia intercelular líquida y un conjunto de células suspendidas en el plasma. Los componentes celulares de la sangre son los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas.

2.1.2 Plasma sanguíneo.

El plasma sanguíneo es el fluido extracelular de la sangre. Comprende el 55% del volumen total. Es de un color ámbar claro, con pH ligeramente alcalino (7.3 a 7.4). El plasma sanguíneo está constituido por sustancias inorgánicas y orgánicas.

- Sustancias inorgánicas:
 1. Agua: la sangre contiene 90% de agua, concentración que se mantiene en equilibrio constante entre la ingestión (aparato digestivo) y la excreción (riñones, orina; piel, sudoración y pulmones). El agua interviene en la termorregulación del cuerpo.
 2. Sales minerales; o electrolitos (sustancias que al ser puesta en solución, se separan en cationes y aniones). Proviene de los alimentos ingeridos y del producto de las reacciones químicas que se efectúan en el organismo.

- Sustancias orgánicas:

1. Proteínas plasmáticas. Son generalmente elaboradas y secretadas por las células hepáticas o algunas células de la sangre. Son de tres tipos: fibrinógeno, seroalbúminas y seroglobulinas. Estas proteínas intervienen manteniendo la presión osmótica y oncótica del plasma, proporcionan la viscosidad de la sangre y participan en la regulación del equilibrio ácido básico de la misma; en la defensa inmunológica del organismo (globulinas) y en la coagulación sanguínea (fibrinógeno).
2. Sustancias nutritivas. El plasma sanguíneo contiene los productos finales del metabolismo de los alimentos: aminoácidos, glucosa, ácidos grasos y glicerol (grasas neutras), vitaminas.
3. Gases. El oxígeno, el dióxido de carbono y el nitrógeno, se encuentran disueltos en el plasma.
4. Productos del metabolismo proteínico. El ácido úrico, la urea, la creatinina, y otros componentes se transportan por el plasma sanguíneo para ser excretadas por los riñones y otros órganos de eliminación.
5. Hormonas y anticuerpos. Las hormonas, sustancias secretadas por las glándulas endocrinas, utilizan la sangre como un medio para ser transportadas y llegar rápidamente a los órganos “blanco”, donde ejercerán su acción.

Los anticuerpos: Los anticuerpos (seroglobulinas) son sustancias proteicas elaboradas por los linfocitos B, que al ser estimuladas por agentes extraños denominados antígenos, se diferencian en células plasmáticas que sintetizan y liberan anticuerpos.

2.1.3 Células sanguíneas.

Las células de la sangre son: los glóbulos rojos (eritrocitos o hematíes), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas. (Figura 10)

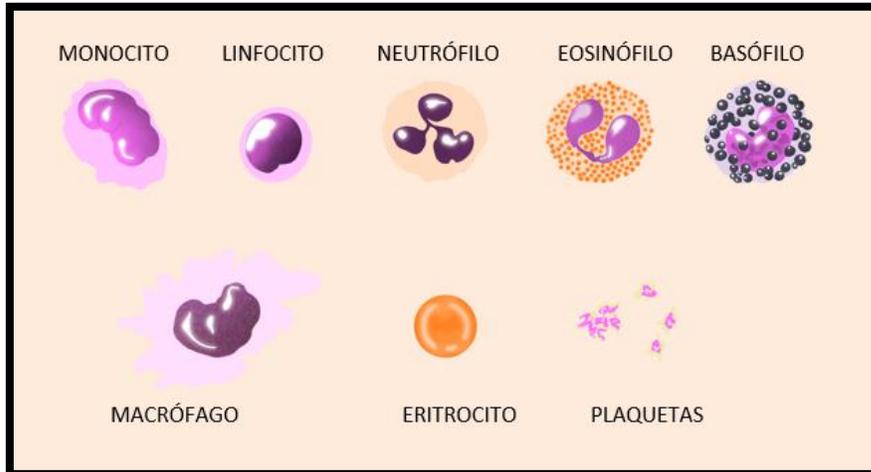


Figura 10: Células sanguíneas Tomada y modificada de (15)

2.1.3.1 Eritrocitos, hematíes o glóbulos rojos.

Estas células, al microscopio, se observan como discos bicóncavos, carecen de núcleo, miden 7.5 micrómetros de diámetro aproximadamente. (Figura 11)

En el hombre, existen de 5 a 5.5 millones de eritrocitos por mililitro de sangre, y 4.5 millones en la mujer. El volumen que tienen los eritrocitos en la sangre es de 44 % aproximadamente.

La vida útil de los eritrocitos es de 100 a 120 días, después son destruidos por células especializadas que forman parte del parénquima del bazo (hemocateresis). Los eritrocitos se forman en la médula ósea, órgano hematopoyético situado en el interior del tejido óseo.

- Función de los eritrocitos: Los eritrocitos poseen varias funciones, pero la principal y más importante es la de transportar oxígeno de los pulmones a las células y tejidos mediante la hemoglobina. También colaboran en mantener el pH sanguíneo y la viscosidad de la sangre.



Figura 11: Eritrocito bicóncavo, sin núcleo. Modificado (15)

Hemoglobina: Proteínas globulares, presentes en los hematíes en altas concentraciones, que fijan oxígeno en los pulmones y lo transportan por la sangre hacia los tejidos y células que rodean el lecho capilar del sistema vascular.

Hematocrito: Es la porción de volumen total de la sangre ocupada por la masa de eritrocitos; representa, el porcentaje de la masa de eritrocitos en la sangre total y su cifra depende del tamaño del glóbulo rojo.

2.1.3.2 Leucocitos o glóbulos blancos.

Los leucocitos son células, que a diferencia de los eritrocitos, sí poseen núcleo y una serie de organelos citoplasmáticos. Se les conoce también como glóbulos blancos porque carecen de pigmentos.

El número de leucocitos que existen es de 5000 a 9000 células por mililitro de sangre.

Existen cinco tipos de leucocitos que se pueden clasificar por dos criterios:

- a) Forma del núcleo
- b) Presencia o ausencia de gránulos específicos.

Por la forma del núcleo y la presencia o ausencia de gránulos los leucocitos se denominan:

- a) Polimorfonucleares o granulocitos: Tienen núcleos lobulados y poseen en el citoplasma gránulos específicos que se tiñen selectivamente con un determinado color, ejemplo, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. (Figura 12)
- b) Mononucleares o agranulocitos: Poseen núcleos esféricos, sin lobulaciones; el citoplasma carece de granulaciones específicas, ejemplos: linfocitos y monocitos. (Figura 12)

El número de leucocitos puede aumentar en las enfermedades infecciosas agudas. Al aumento se le conoce con el nombre de leucocitosis. Los leucocitos pueden disminuir en número en enfermedades crónicas y a este estado se le conoce como leucopenia. Los leucocitos tienen la capacidad de abandonar los capilares sanguíneos mediante movimientos ameboides (diapedesis) y así llegar a los tejidos donde ejercen su acción. Los leucocitos, desarrollan sus funciones fuera del torrente circulatorio. Los leucocitos son atraídos a los tejidos mediante una serie de sustancias químicas (quimiotaxis) elaboradas por los agentes bacterianos o virales que producen infección o por sustancias liberadas por las células y tejidos afectados. La vida media de los leucocitos es de algunas horas hasta 9 a 10 días aproximadamente.

La proporción porcentual de los diferentes leucocitos es:

Neutrófilos.....	55 al 60%
Linfocitos.....	20 al 30%
Eosinófilos.....	1 al 3%
Basófilos.....	0 al 0.5 %
Monocitos.....	3 al 8%

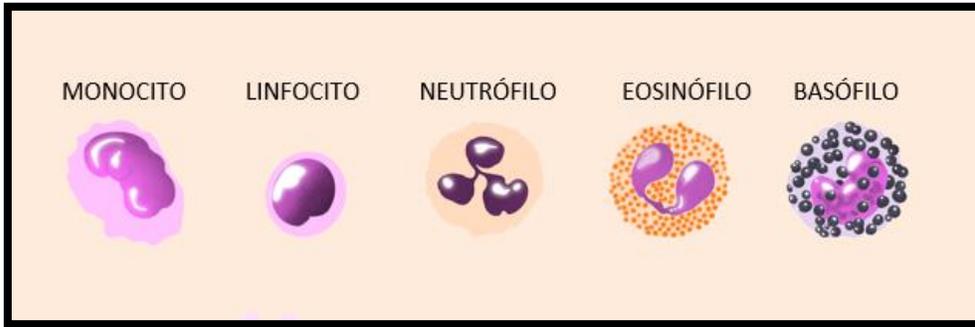


Figura 12: Leucocitos. Modificado (15)

2.1.3.3 Tipos de leucocitos:

2.1.3.3.1 Neutrófilos

Granulocitos, polimorfonucleares son las células más abundantes, en condiciones normales hay de 3000 a 6000 neutrófilos por mililitro de sangre. Los neutrófilos miden aproximadamente de 12 a 15 micrómetros de diámetro.

Sus núcleos son lobulados y pueden tener de 3 a 6 lóbulos; el número de los lóbulos depende de la edad de la célula. (Figura 13)

Los gránulos específicos representan vesículas membranosas que contienen en su interior sustancias como la fosfatasa alcalina, fosfolipasa, fagocitina, colagenasa, lactoferrina, lisozima, etc. que intervienen como sustancias bactericidas.

Los neutrófilos son los leucocitos que primero llegan a los lugares donde existe invasión bacteriana. En el lugar de la infección, los neutrófilos atraviesan las paredes de los capilares sanguíneos, atraídos por un factor quimiotáctico producido en la zona afectada, y llegan al líquido intersticial, emiten pseudópodos y fagocitan a la bacteria para destruirla mediante las sustancias que contienen en su interior, los gránulos.

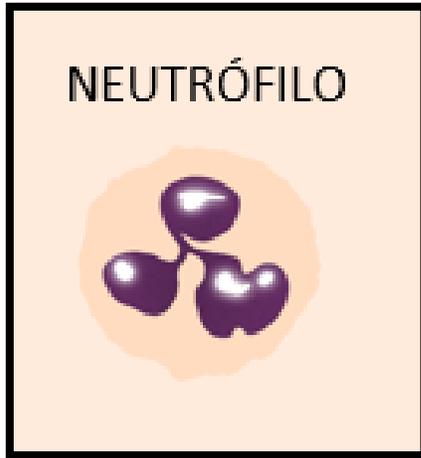


Figura 13: Neutrófilo con núcleo lobulado. Modificado (15)

2.1.3.3.2 Eosinófilos.

Sus núcleos son bilobulados, dos lóbulos unidos por un pequeño puente de cromatina, miden aproximadamente entre 10 a 12 micrómetros de diámetro. (Figura 14)

Así mismo, intervienen en la lucha contra las infecciones. Hacen su aparición en el lugar de la infección después de producirse la fase aguda al generarse en el lugar, el factor quimiotáctico de los eosinófilos, leucotrienos e histamina

El número de eosinófilos se incrementa en los procesos en los cuales existe infestación parasitaria o reacciones alérgicas.

El conteo normal de eosinófilos es menos de 500 células por microlitro.

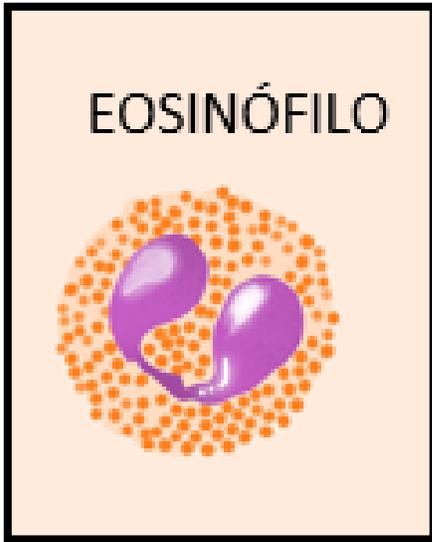


Figura 14: Eosinófilo con núcleo bilobulado. Modificado (15)

2.1.3.3.3 Basófilos

El núcleo de los basófilos también es lobulado, puede ser trilobulado o tener la forma de una "S". Son los leucocitos menos numerosos. Miden de 10 a 12 micrómetros de diámetro (Figura 15). Se ha demostrado que los gránulos contienen heparina, que es un anticoagulante, e histamina, sustancia vasodilatadora, así como factor quimiotáctico de los eosinófilos, por lo que se piensa que participan en las reacciones alérgicas.



Figura 15: Basófilo, núcleo lobulado y gránulos. Modificado (15)

2.1.3.3.4 Linfocitos.

Son células pequeñas, miden aproximadamente de 7 a 9 micrómetros de diámetro. Poseen un núcleo voluminoso esférico que ocupa casi todo el citoplasma (Figura 16).

Existen tres tipos de linfocitos: B, T y células nulas o linfocitos NK. Los linfocitos tienen muy poco desarrollada la capacidad de fagocitosis, por lo que el papel que desempeñan en la defensa del organismo, se basa en gran parte, en la capacidad que tienen los linfocitos B en diferenciarse a células plasmáticas, estadios funcionales de los linfocitos B o los linfocitos T citotóxicos capaces de destruir células extrañas o afectadas por virus. Los linfocitos no ejercen su función en el interior del torrente circulatorio. Adquieren capacidad inmunológica cuando, desde sus sitios de origen, se dirigen a la médula ósea para diferenciarse en linfocitos B y cuando se dirigen hacia la corteza del timo para transformarse en linfocitos T.

Posteriormente vuelven a la circulación sanguínea y, ante la presencia de un antígeno específico, tanto los linfocitos B y T experimentan mitosis originando clones de células similares, constituyendo dos poblaciones de células: las de memoria y las células efectoras. Las células efectoras de linfocitos B, ante un estímulo antigénico se transforman en células plasmáticas, encargadas de sintetizar y secretar los anticuerpos (seroglobulinas). Los anticuerpos son proteínas generadas por las células plasmáticas como una respuesta a la entrada al organismo de agentes extraños (antígenos) que pueden ocasionar daño a células y tejidos. Los anticuerpos generados neutralizan y destruyen, como medio de defensa, a los agentes extraños. Los linfocitos B intervienen en la respuesta inmunológica humoral.

Las células efectoras de los linfocitos T constituyen una población de células linfáticas que desarrollan varias funciones; una de ellas es destruyendo células y tejidos genéticamente distintos, se les denomina linfocitos Tk o “killers” (asesinos o citotóxicos). Los linfocitos T intervienen en la respuesta inmunológica mediada por células. En otras circunstancias se diferencian en linfocitos Th “helpers” (colaboradores), pues son los responsables de procesar los antígenos captados por el organismo y ponerlos en contacto con los linfocitos B o con los linfocitos Tk para

que se elabore la respuesta inmunológica basándose en anticuerpos o de destrucción de las células extrañas.

Los linfocitos B existen en un porcentaje del 15 % del total de linfocitos, en tanto que los linfocitos T existen en un 80% del total de células linfáticas. El otro 5% está integrado por el grupo de linfocitos NK.



Figura 16: Linfocito con núcleo esférico. Modificado (15)

2.1.3.3.5 Monocitos.

Son los leucocitos más grandes de la sangre: pueden medir de 15 a 22 micrómetros de diámetro.

El núcleo es voluminoso, de forma arriñonada y con ciertas escotaduras (Figura 17). Cuando abandonan la circulación sanguínea, se transforman en macrófagos, células que ejercen su acción en el tejido intersticial. Los monocitos incrementan su porcentaje sanguíneo en enfermedades crónicas.

Los monocitos son células que desarrollan una gran capacidad de fagocitosis.

Los macrófagos intervienen como células intermediarias en la defensa inmunológica del organismo, pues se encargan de fagocitar los antígenos y prepararlos para que después los linfocitos Th los procesen y transfieran a los linfocitos B con la finalidad que se diferencien en células plasmáticas. Por esta razón se les conoce como células presentadoras de antígenos. Valor normal entre 200 y 800/mL.



Figura 17: Monocito con núcleo arriñonado. Modificado (15)

2.1.3.3.6 Plaquetas.

No se consideran células, pues son el producto del fraccionamiento de los megacariocitos, células que se desarrollan en la médula ósea, junto con los eritrocitos y leucocitos. Las plaquetas son pequeñas porciones del citoplasma de los megacariocitos que se fragmentan al atravesar los capilares sanguíneos de la médula hematopoyética (Figura 18). El número normal de plaquetas es de 250 000 a 500 000 por mililitro de sangre. Pueden medir de 1 a 3 micrómetros de diámetro y permanecen en la circulación sanguínea alrededor de cuatro días.

Las plaquetas desempeñan un papel básico en la coagulación sanguínea. (14)

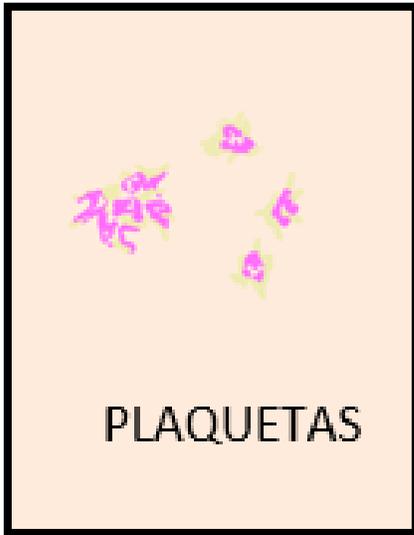


Figura 18: Plaquetas. Modificado (15)

2.2 Biometría hemática

La biometría hemática, o citometría hemática, es el examen de laboratorio de mayor utilidad y más frecuentemente solicitado por profesionales de la salud. Esto se debe a que en un solo estudio se analizan tres líneas celulares completamente diferentes: eritroide, leucocitaria y plaquetaria, que no sólo orientan a patologías hematológicas; sino también a enfermedades de diferentes órganos y sistemas, permitiendo ampliar la variedad de diagnósticos.

Es importante tomar en cuenta que estos parámetros varían de acuerdo con la altura sobre el nivel del mar (2,240m sobre el nivel del mar en México), la edad y el género del paciente.(16)

2.3 Serie roja (eritroide)

Los 3 valores principales son la determinación de la cifra de hemoglobina (Hgb) en gramos por 100 ml (dl); la proporción del hematocrito (Hto), que es el volumen de eritrocitos por litro de sangre, y la cuenta de reticulocitos (por ciento).(17)

En el adulto sano existen de 4.62 a $5.2 \times 10^{12}/L$ de eritrocitos y representan aproximadamente 45% de del volumen sanguíneo circulante cuando se centrifuga la sangre; la proporción que estos guardan con el plasma se conoce como hematocrito.

2.3.1 Parámetros registrados en la biometría hemática por parte de la serie roja sanguínea

- Volumen corpuscular medio. Indica el tamaño y capacidad del eritrocito, y se mide en femtolitros (fL).
- Concentración media de hemoglobina corpuscular. Es el promedio de la concentración de hemoglobina en 100 mL de eritrocitos y se expresa en g/dL.
- La amplitud de distribución eritrocitaria: Representa el coeficiente de variación del volumen de los eritrocitos y es reportado en porcentaje.
- Hemoglobina corpuscular media (HCM): Es la cantidad de Hgb por célula. Se obtiene de la relación entre la cifra de Hgb (g/dl) y el número de eritrocitos por microlitro; su valor se expresa en picogramos (pg). (N López-Santiago)
- Volumen globular medio (VGM): Mide el tamaño de los eritrocitos y se calcula por la relación entre el Hto y el recuento de eritrocitos, su valor se expresa en femtolitros (fL).
- Reticulocitos: Es el precursor inmediato del eritrocito y su concentración permite conocer de manera indirecta el grado de eritropoyesis en la médula ósea. La cifra normal de reticulocitos en la sangre periférica (SP) es de 1 a 2.5%, indica que por cada célula que se destruye, se produce otra (eritropoyesis eficaz).

2.4 Serie blanca (leucocitaria)

Los leucocitos son las células nucleadas de la sangre; incluyen a los neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos que forman parte de la inmunidad innata de cada individuo. Los linfocitos corresponden a las células que participan en la inmunidad adaptativa.

Los procesos infecciosos locales o sistémicos son la causa principal de modificaciones en el número total y diferencial de leucocitos.

Su valoración inicial consiste en la interpretación cuantitativa total y los subtipos celulares. En México, los valores normales de leucocitos en adultos sanos son de

3,800 a 11,000/mm³ (3.8-11 X 10⁹ /l). Los neutrófilos segmentados (NS) varían de 40 a 82%, los linfocitos de 13 a 50%, los monocitos de 2 a 13%; los eosinófilos y los basófilos de 0 a 3% (16).

2.5. Serie plaquetaria

La tercera línea celular evaluada en la biometría hemática es la de plaquetas. A diferencia de lo que sucede con eritrocitos y leucocitos, las plaquetas tienen un número constante a lo largo de la vida que varía entre 150-450 × 10⁹/L, miden de 1-3 mm/L (16).

2.3 Componentes de la sangre que se modifican con la inflamación por la COVID 19

De una manera u otra casi todas las células del organismo cumplen un papel importante en el desarrollo, modulación o regulación de la inflamación. (18)

Los análisis de sangre de rutina nos dan un panorama del estado de la sangre y la enfermedad mediante la observación del cambio de cantidad y la distribución de la forma en los glóbulos, incluidos los glóbulos blancos, glóbulos rojos, la hemoglobina y plaquetas. Los indicadores de los análisis de sangre de rutina son sensibles a muchos cambios patológicos, que pueden ayudar en el diagnóstico cuando se desconoce la causa de la enfermedad.

Existe una gran variedad de parámetros de laboratorio anormales que incluyen marcadores hematológicos, inflamatorios e inmunológicos que se generan durante la enfermedad de la COVID-19.

Se informó que en comparación con los casos leves, los casos graves tendían a niveles aumentados de glóbulos blancos y recuentos de neutrófilos. Por el contrario, los niveles de linfocitos y plaquetas se redujeron entre los pacientes graves y fallecidos con COVID-19. Además, observamos un recuento menor en las cantidades de células T CD4 + y CD8 + Células T en pacientes graves y con mortalidad, porcentajes más bajos de monocitos, eosinófilos y basófilo, diferentes grados de disminución de eritrocitos y hemoglobina.

Se ha notificado leucopenia, leucocitosis y linfopenia, aunque la linfopenia parece ser la más común. Estudios han indicado que la linfopenia es un indicador eficaz y fiable de la gravedad y la hospitalización en pacientes con COVID-19.

La familia de coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 causaron disminución linfocítica en pacientes infectados, y el mecanismo puede ser causado por el ataque directo del coronavirus a los linfocitos o por la apoptosis inmunomediada de los linfocitos.(19)

La mayoría de los virus causan linfocitosis cuando infectan a los seres humanos porque los linfocitos son células efectoras que luchan contra los virus.

La disminución en el número de linfocitos es directamente proporcional a la gravedad de la infección por COVID-19. Se observa una trombocitopenia notable que muestra una reducción del recuento de plaquetas entre los pacientes graves y fallecidos con COVID-19, lo que respalda que la trombocitopenia podría considerarse como un indicador de exacerbación durante la progresión de la enfermedad.

La autopsia y los hallazgos patológicos muestran necrosis del bazo, ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides, reducción de la hematopoyesis de la médula ósea e infiltración linfocítica en el tabique alveolar. Informes de autopsias indican que el número de células T CD4 + y CD8 + en la sangre periférica del paciente se redujo significativamente, pero estaban en estado de sobreactivación. Esto indicó que la sobreactivación de las células T en pacientes con COVID-19 se manifestó principalmente por el aumento de las células T reguladoras proinflamatorias y la alta citotoxicidad de las células T CD8 +, que en cierta medida condujeron a la respuesta sobreinmune de pacientes a la infección por SARS-CoV-2, causando un daño inmunológico grave.

La infección por SARS-CoV-2 inhibió significativamente la hematopoyesis en la médula ósea de los pacientes. Andrey Prilutskiy y col. informaron los resultados de la autopsia de cuatro pacientes que sucumbieron a COVID-19, encontraron que tres de los cuatro casos tenían evidencia histológica de hemofagocitosis dentro de los

ganglios linfáticos hiliares / mediastínicos pulmonares. Un caso mostró hemofagocitosis en el bazo, pero ninguno mostró hemofagocitosis en hígado o médula ósea.(20)

Los análisis de sangre de rutina mostraron un alto porcentaje de neutrófilos (93,6%), un bajo porcentaje de linfocitos (3,7%)

La quinta edición de las guías de diagnóstico y tratamiento de COVID-19 señala claramente que el número total de leucocitos en la etapa inicial de la enfermedad es normal o está disminuido, acompañado de linfocitos disminuidos y linfocitopenia progresiva en pacientes graves.(21)

Capítulo 3 Inflamación y la COVID-19

3.1 Inflamación

La inflamación es una reacción o proceso natural de defensa, producto de la activación del sistema inmunológico del organismo. La inflamación es un mecanismo homeostático que se activa en respuesta al daño causado a las células y a los tejidos vascularizados (Figura 19). El daño puede ser causado por agentes físicos, químicos y biológicos, tales como traumatismos, sustancias, microorganismos, necrosis, o reacciones inmunitarias. Esencialmente, la inflamación es una respuesta protectora que tiene el fin de aislar, contener la lesión, destruir al agente agresor y posteriormente preparar al tejido dañado para su reparación. La inflamación comprende un proceso que consta de cambios vasculares y celulares mediados por factores químicos.(22)

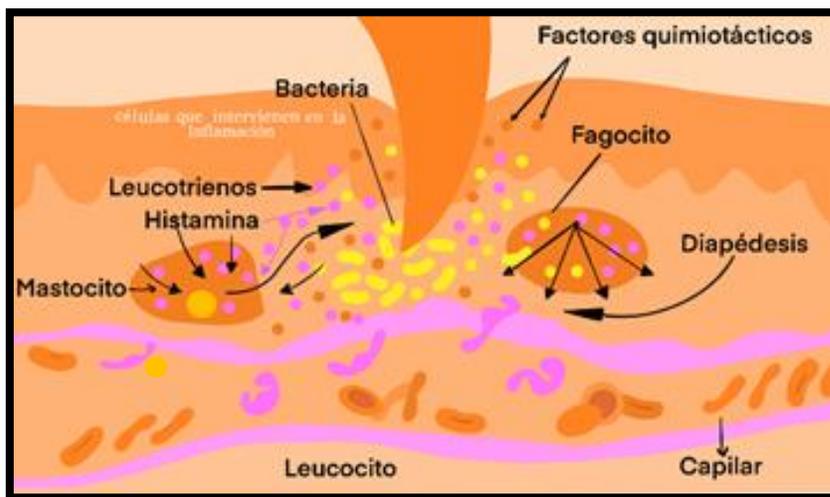


Figura 19: Factores químicos y celulares que intervienen en la inflamación. Fuente directa.

3.1.1 Signos de la inflamación

Los signos característicos de la inflamación son:

- Calor: aumento local de la temperatura debido a la vasodilatación y aumento de consumo local de oxígeno.

- Rubor: producido por el aumento de irrigación en la zona afectada al aumentar el flujo sanguíneo.
- Dolor: provocado por distensión de los tejidos y la liberación de las prostaglandinas como mediadores químicos.
- Edema: resultante del aumento de la permeabilidad capilar y de la difusión de líquido en el tejido intersticial.

A estos signos Rudolf Virchow, les sumó un quinto signo clínico, que es la pérdida de funcionalidad que resulta de la limitación a la que conducen los cuatro signos ya mencionados (22).

3.1.2 Clasificación

La inflamación se puede clasificar de acuerdo con el tiempo de duración, al carácter del exudado, a la etiología, a las características morfológicas y a su localización:

1. Por la duración pueden ser:

- Aguda: Este tipo de inflamación es una respuesta rápida ante el agente agresor. Su finalidad es liberar mediadores de defensa del organismo en el área de la lesión y tiene una duración corta.
- Crónica: Este tipo de inflamación es una respuesta prolongada. Por ser una respuesta prolongada, el tiempo de destrucción de tejidos es mayor por un intento repetitivo de reparación.

2. Por el carácter del exudado pueden ser:

- Transudado: Se caracteriza por la presencia de líquido extravascular con bajo contenido proteico, producto de un cambio en la permeabilidad vascular.
- Exudado: Presencia de líquido inflamatorio extravascular con alto contenido proteico, lo cual muestra un incremento en la permeabilidad en los vasos sanguíneos.

3. Por la etiología, pueden ser:

- Infecciosas: Ya sea por bacterias, virus, parásitos, toxinas microbianas, etc.
- Traumáticas: Golpes, fracturas.
- Térmicas: Resultantes de quemaduras por calor o congelamiento.

4. Por exposición a agentes químicos.

- Necrosis tisular.
- Presencia de cuerpos extraños
- Inmunitarias o reacciones de hipersensibilidad.

5. Por sus características morfológicas, pueden ser:

- Serosa: Por acúmulo de líquido tisular de bajo contenido proteico.
- Fibrinosa: Con presencia de exudado con grandes cantidades de fibrinógeno.
- Supurativa o purulenta: Se caracteriza por la producción de exudados purulentos que consta de leucocitos y células necróticas.
- Abscesos: Presenta tejido inflamatorio purulento acompañado de necrosis licuefactiva.
- Úlceras: Producidas por tejido necrótico inflamado.

6. Por su localización se dividen en:

- Focales: Producidas en zonas y órganos específicos, en cuyo caso se utiliza el sufijo -itis, por ejemplo faringitis, otitis, laringitis, conjuntivitis, peritonitis.
- Diseminados: Resultado de la propagación de procesos inflamatorios persistentes.(23)

3.1.3 Inflamación asociada a la COVID-19

La COVID-19 se destaca por mecanismos inmunopatológicos que causan inflamación excesiva y disfunción de los leucocitos. Los cambios inmunopatológicos, incluidos la disminución de linfocitos y el aumento de citocinas, son promotores importantes de la progresión de la enfermedad y la muerte en las infecciones por coronavirus.

Las citocinas son polipéptidos o glicoproteínas extracelulares que se generan por medio de diversos tipos de células en la región de la lesión y por células del sistema inmunológicas, estas influyen en la actividad, la diferenciación y la proliferación de

la célula inmunológica, como también regulan la producción y la actividad de otras citocinas, que pueden aumentar (proinflamatorias) o atenuar (antiinflamatorias) la respuesta inflamatoria.(24)

En el estado fisiológico normal, la concentración de citocinas proinflamatorias y de citocinas antiinflamatorias en el cuerpo se mantienen en un equilibrio, que puede romperse por la activación anormal de una variedad de células del sistema inmunológico (como células dendríticas, macrófagos y linfocitos) durante infecciones.

Estas células del sistema inmunológico activadas de forma anormal podrían liberar grandes cantidades de citocinas, entre las cuales las citocinas proinflamatorias podrían promover más células del sistema inmunológico en un circuito de retroalimentación positiva. La formación de una tormenta de citocinas conduce a un "ataque suicida" que no solo contribuye a la eliminación de microorganismos patógenos sino que también provoca toxicidades tisulares que afectan a una amplia variedad de órganos.

El virus puede promover la activación de células del sistema inmunológico (como células T, células B, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, monocitos) y de células tisulares residentes, lo que resulta en la producción de grandes cantidades de citocinas inflamatorias.

El síndrome de liberación de citocinas (SRC), es un tipo de síndrome de inflamación sistémica causado por una tormenta de citocinas, se ha observado en pacientes infectados con SARS-CoV y MERS-CoV. Los casos leves se caracterizan por fiebre, fatiga, dolor de cabeza, erupción cutánea, artralgia y mialgia. Los pacientes con síntomas más graves suelen presentar fiebre alta, dolor de cabeza, fatiga, coagulación intravascular difusa (CID), shock, insuficiencia multiorgánica (MOF) o incluso la muerte.

Las anomalías de laboratorio comunes incluyen citopenia (recuento de células sanguíneas más bajo de lo normal), creatinina elevada y enzimas hepáticas, niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) y parámetros de coagulación alterados.(25)

Las citocinas desempeñan una función relevante en inmunopatología durante las infecciones por virus. Las interacciones entre el huésped y el virus se establecen mediante la identificación del huésped de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) del virus. Esta identificación se produce a través de los receptores de reconocimiento de patrones del huésped (PRR, por sus siglas en inglés) que se manifiestan en las células inmunitarias innatas (p. Ej., Neutrófilos, células dendríticas, células epiteliales y macrófagos), y el reconocimiento de los PAMP y los patrones moleculares asociados al peligro vírico (DAMP) (Figura 20). Los PRR marcan la primera línea de defensa contra los patógenos, que involucran receptores tipo toll (TLR).

La célula del hospedero se activa al reconocer antígenos a través de DAMP, PAMP o microorganismos (MAMP). Los PRR presentes de manera soluble y en la superficie de células de la inmunidad innata e incluso en otras células que no pertenecen al sistema inmunológico. (26)

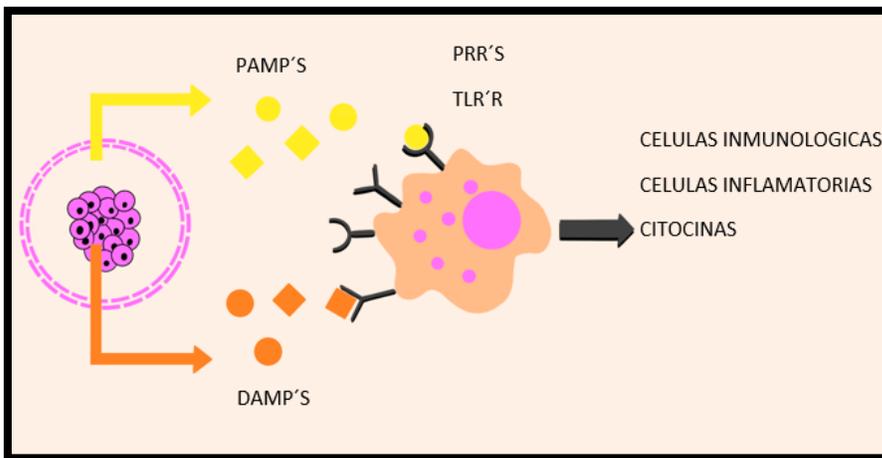


Figura 20: Células expresando PRR y reconociendo PAMP y DAMP. Fuente directa.

Los receptores tipo Toll (Toll like receptor; TLR, por sus siglas en inglés) son hasta ahora los PRR mejor caracterizados, estudiados y los más antiguos. Se descubrió que cumplían una función antibacteriana y antifúngica. Se trata de glicoproteínas transmembranales que atraviesan la bicapa lipídica con un dominio extracelular y un región TIR (Toll/IL-1 receptor) que sirve de unión a la interleucina 1 que inicia la vía de señalización, responsable del reconocimiento de patrones.

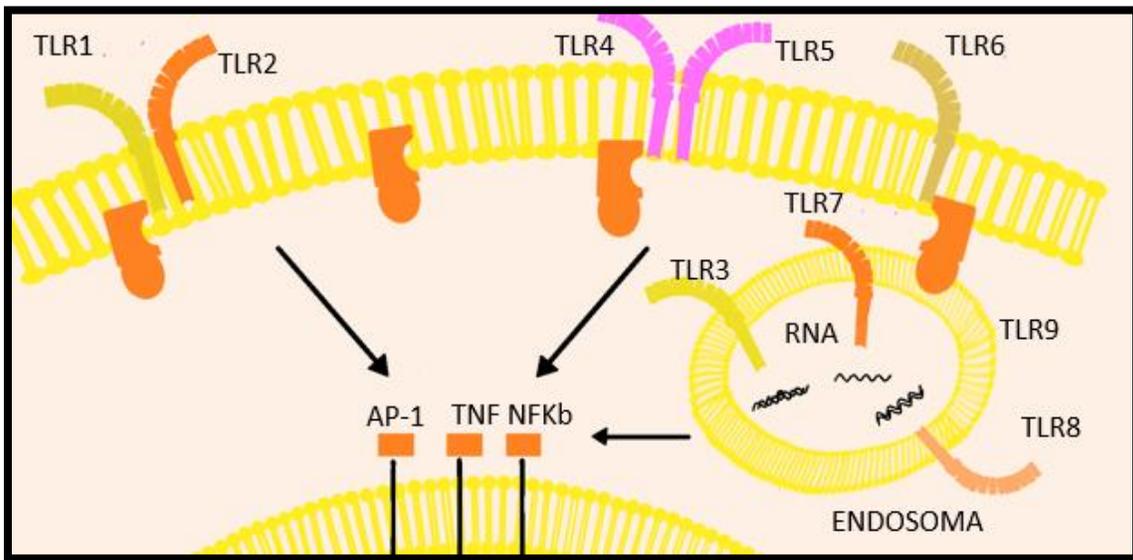


Figura 21: Receptores tipo toll. Fuente directa.

Hasta ahora se han descrito 9 genes que codifican 9 TLR en humanos, cada uno de ellos reconoce un patrón distinto.

Se encuentran presentes en la superficie celular (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 los cuales van a reconocer sustancias extracelulares) y en algunos compartimentos intracelulares, como los endosomas y los lisosomas (TLR3, TLR7 TLR8 y TLR9, los cuales van a reconocer sustancias intracelulares) (Figura 21). Los macrófagos, las células dendríticas (DC), los neutrófilos, los linfocitos B, las células endoteliales y algunas células epiteliales y también las plaquetas expresan TLR. Existen otros PRR, como los receptores tipo NOD (NLR), llamados así debido a que contienen dominios NOD (nucleotide-binding oligomerization domain), los receptores tipo RIG

(RLR) (Ras-related inhibitor of cell growth) y los receptores tipo lectina C (CLR), todos encargados del reconocimiento de PAMP, MAMP y DAMP.

Los PRR activan diferentes cascadas de señalización intracelular que inducen la transcripción genética y la liberación de múltiples mediadores inflamatorios de la inmunidad innata, que lleva a la activación de la parte adaptativa de la inmunidad, a través de células efectoras como los linfocitos T cooperadores (células CD4+) y linfocitos T citotóxicos (células CD8+). La mayoría de las veces el reconocimiento de DAMP, MAMP y/o PAMP es un proceso local, clínicamente imperceptible; pero en algunas ocasiones la respuesta inflamatoria se hace evidente y se reconoce por la aparición de los signos y síntomas cardinales de la inflamación: dolor, rubor, calor y tumor. Éstos son consecuencia de complejas interacciones moleculares tempranas, que involucran la producción de múltiples mediadores inflamatorios como: aminas (ej., histamina, bradicinina adrenalina, noradrenalina), mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico (eicosanoides del tipo de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), proteínas del complemento, moléculas de adhesión (E-selectinas, P-selectinas, (moléculas de adhesión intercelulares (ICAM1), moléculas de adhesión vasculares (VCAM1), citocinas, factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), interleucina 10 (IL-10), quimiocinas interleucina 8 (IL-8), proteína inflamatoria de macrófagos alfa (MIP1 α), proteína quimiotáctica de monocitos (MCP1), hormonas esteroideas (glucocorticoides), neuropéptidos, neurotransmisores, entre otras moléculas. En algunas situaciones, estos mediadores inflamatorios al liberarse actúan sobre órganos remotos del lugar donde se originan, lo que favorece el desarrollo de manifestaciones clínicas que dan como resultado el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). (27)

La estimulación de TLR activa la cascada de señalización del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células beta activadas κ B (NF- κ B), lo que provoca la producción de marcadores inflamatorios a partir de los monocitos

(interleucina- (IL-) 1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-6) para controlar las infecciones víricas mediante vías antivirales directas y el reclutamiento de otros leucocitos, influye en la gravedad de COVID-19.

Varios mediadores controlan la liberación de quimioatrayentes y la actividad de los neutrófilos, se ha demostrado que valores más altos de marcadores proinflamatorios están relacionados con daño pulmonar extenso e inflamación pulmonar en la infección por MERS-CoV y SDRA. La COVID-19 en el estado severo muestra una tormenta de citocinas con niveles plasmáticos elevados de ligando de quimiocina 2 (CCL2), interferón gama (IFN γ), ligando 3 del motivo CC de quimiocina (CCL3), interleucina beta (IL-1 β), interleucina (IL) 2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). El receptor similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos y el aumento de las concentraciones plasmáticas de quimiocinas y citocinas en los pacientes con COVID-19 se relacionan con la gravedad de la enfermedad más que con los pacientes no graves.

Se ha encontrado que los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con infección por COVID-19 confirmada por laboratorio tenían niveles plasmáticos más altos de IL-2, IL-7, IL-10, proteína 10 inducible por interferón, factor estimulante de colonias de granulocitos, CCL2, CCL3 y TNF- α en comparación con pacientes que no están en la UCI. (10)

Capítulo 4

Razón neutrófilos/linfocitos como diagnóstico y pronóstico de la gravedad de la enfermedad COVID-19

4.1 Biomarcadores utilizados en la COVID 19

La identificación de biomarcadores de laboratorio eficaces capaces de clasificar a los pacientes en función de su riesgo es imprescindible para poder garantizar un tratamiento oportuno.

Resulta de suma importancia conocer los parámetros que predicen la mala evolución de la enfermedad para poder optimizar las estrategias de cuidados en pacientes recién diagnosticados. Los estudios hasta ahora sugieren que un grupo de pacientes que desarrollan enfermedad grave por COVID-19 presentan una desregulación de la respuesta inmunitaria llevando a un estado hiperinflamatorio. Es por esto por lo que, el poder contar con marcadores de inflamación al inicio de la enfermedad podría jugar un papel muy importante en la clasificación de los pacientes para decidir el sitio donde serán tratados, así como la modalidad de seguimiento.

Algunos marcadores como el dímero D, la proteína C reactiva, la IL-6, el recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, tropo niña cardiaca, se asocian a la enfermedad grave por COVID-19 (20).

4.1.1 Proteína C reactiva

La proteína C reactiva es una proteína plasmática producida por el hígado e inducida por varios mediadores inflamatorios principalmente la IL-6. A pesar de ser inespecífico, esta proteína de fase aguda se usa clínicamente como biomarcador para diversas afecciones inflamatorias. Un aumento de la concentración de la proteína C reactiva se asocia con un aumento de la gravedad de la enfermedad.

La aplicación del uso de la proteína C reactiva en la COVID-19 ha sido destacada por un estudio retrospectivo de un solo centro en Wuhan, China, donde la mayoría de los pacientes en la cohorte por enfermedad severa, mostraron concentraciones

significativamente más altas de esta proteína que la cohorte por enfermedad no severa (57.9 mg / L vs 33.2 mg / L, P <0,001).

Se sugiere que la proteína C reactiva es uno de los primeros biomarcadores en el plasma sanguíneo que cambian y reflejan complicaciones fisiológicas. Es importante mencionar que la proteína C reactiva está prácticamente ausente del suero sanguíneo en personas sanas (28). (Tabla 1)

4.1.2 Interleucina-6 (IL-6)

El síndrome de liberación de citocinas es una respuesta inmune exagerada que implica una liberación excesiva de mediadores proinflamatorios. Este mecanismo da inicio a varios procesos patológicos, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los estudios que investigan el papel de las citocinas en el SARS y el MERS también han encontrado un vínculo entre el síndrome de liberación de citocinas y la gravedad de la enfermedad.(28)

Los estudios han revelado que los niveles de IL-6, el tipo más común de citocina liberada por los macrófagos activados, aumentan en las manifestaciones graves de COVID-19.

Un metaanálisis que revisa seis estudios muestra que las concentraciones medias de IL-6 fueron 2,9 veces más altas en pacientes con un cuadro de la COVID-19 complicado que en pacientes con enfermedad no complicada (28). En su análisis, los resultados de los estudios incluyen el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, la aparición de SDRA y la mortalidad. Dado que el aumento proporcional de IL-6 se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. (Tabla 1)

4.1.3 Recuento de glóbulos blancos

Los glóbulos blancos, conocidos como leucocitos, son un componente de la sangre generada a partir de la médula ósea y el tejido linfoide. Se dividen en dos grupos principales, granulocitos y agranulocitos. Dentro del grupo de los granulocitos se encuentran los eosinófilos, basófilos y neutrófilos, mientras que los linfocitos y los monocitos están presentes en los agranulocitos (14). Un número alterado de estas células puede revelar una infección, este recuento puede realizarse mediante

análisis de sangre. Sin embargo, la fiabilidad del recuento de glóbulos blancos como biomarcador de COVID-19 sigue sin demostrarse.

En un estudio retrospectivo se encontraron varias diferencias en el recuento de glóbulos blancos entre pacientes con la COVID-19 grave y no grave. Ambos grupos experimentaron un aumento de leucocitos y el grupo grave tuvo un aumento significativamente mayor ($5,6 \times 10^9$ células/ L vs. $4,9 \times 10^9$ células/ L; $P < 0,001$) (28). (Tabla 1)

4.1.4 Dímero D

El dímero D se origina a partir de la lisis de la fibrina reticulada con concentraciones crecientes que indican la activación de la coagulación y la fibrinólisis. Los primeros estudios han asociado la COVID-19 con anomalías hemostáticas y en estudios se han observado niveles elevados de dímero D, en los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes.(29)

Un estudio de cohorte retrospectivo compuesto por 191 pacientes encontró que los niveles de dímero D $> 1,0 \mu\text{g} / \text{ml}$ ($p = 0,0033$) se asociaron con un aumento de la mortalidad entre los pacientes con la COVID-19. Además, encontraron que concentraciones de $2,0 \mu\text{g} / \text{ml}$ o más del dímero D, al ingreso al hospital, eran el punto de corte óptimo para predecir la mortalidad intrahospitalaria por la COVID-19.

Casi el 90% de los pacientes hospitalizados con neumonía tenían un aumento de la actividad de coagulación marcado en aumento de las concentraciones de dímero D.

Los investigadores encontraron que la concentración media de dímero D era más altos en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos que en los pacientes que no estaban en la unidad de cuidados intensivos ($2,4 \text{ mg} / \text{L}$ frente a $0,5 \text{ mg} / \text{L}$; $p = 0,0042$) (28)

4.1.5 Recuento de plaquetas

La infección por SARS-CoV-2 conduce a cambios hematológicos graves que conducen a trombocitopenia (28).

Un metanálisis de 1799 pacientes muestra que aquellos con casos graves de la COVID-19 tenían recuentos de plaquetas significativamente más bajos (DMP $-31 \times 10^9 / L$; IC del 95%, -35 a $-29 \times 10^9 / L$) que los otros grupos. Cuando se utilizó la mortalidad como criterio de valoración, los fallecidos tenían un recuento de plaquetas significativamente más bajo (DMP, $-48 \times 10^9 / L$; IC del 95%, -57 a $-39 \times 10^9 / L$) de los sobrevivientes. A pesar de que las distintas definiciones de gravedad de la enfermedad y trombocitopenia influyen en el análisis de los resultados, el recuento de plaquetas podría usarse clínicamente para indicar la gravedad de la infección. (28) (Tabla 1)

4.1.6 Troponina cardiaca

Existe una evidencia de tasas de mortalidad más altas entre las personas con enfermedad cardiovascular subyacente debido a la infección por la COVID-19 (30) Algunos han investigado el uso de troponina I cardíaca de alta sensibilidad (hs-TnI) como marcador de progresión de la enfermedad y mortalidad.

La troponina es un tipo de proteína que se encuentra en los músculos del corazón. Normalmente, la troponina no está en la sangre. Cuando el músculo del corazón sufre un daño, libera troponina al torrente sanguíneo. A medida que el daño en el corazón aumenta, se libera más troponina en la sangre, el método de cTn denominado de alta sensibilidad (hs-TnI), permiten determinar concentraciones de cTn 5-10 veces menores que las detectadas por los métodos actuales.

El reconocimiento de la lesión miocárdica indicada por la elevación de hs-TnI ayuda en la clasificación adecuada a un área de cuidados críticos e informa el uso de inotrópicos (medicamentos que cambian la fuerza de las contracciones del corazón) y vasopresores (fármaco que causa un aumento en la presión arterial). Sin embargo, altas concentraciones de esta proteína son comunes en pacientes hospitalizados y es probable que se deban a causas no isquémicas de lesión miocárdica. Esto puede

dar lugar a un uso inadecuado de la consulta de cardiología y las pruebas posteriores. (Tabla 1)

Tabla 1: Biomarcadores utilizados para la predicción de la severidad de la COVID-19.

Biomarcador	Cambio en la infección grave por la COVID-19
Proteína c reactiva	Aumenta
Interleucina 6	Aumenta
Recuento de glóbulos blancos	NRL aumenta LC disminuye
Dimero d	Aumenta
Recuento de plaquetas	Disminuye
Troponina cardiaca	Aumenta

NRL – razón neutrófilos/linfocitos; LC - leucocitos

4.2 Razón neutrófilos/linfocitos (NLR) y pronóstico de gravedad de la enfermedad por la COVID-19

Aunque el recuento de glóbulos blancos abarca muchos tipos de células, los neutrófilos y los linfocitos son los biomarcadores más relevantes desde el punto de vista clínico. Múltiples estudios sobre COVID-19 han coincidido que la razón neutrófilos es más alta en casos severos de la COVID-19 que en casos no severos debido a que la cantidad de neutrófilos es alta y la de linfocitos es baja. (31-33)

La razón neutrófilo/linfocito (NLR, por sus siglas en inglés) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un marcador de inflamación con valor pronóstico en enfermedades, principalmente cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. La NLR se puede obtener a partir de los datos del hemograma, lo cual representa un costo mucho menor con respecto a los otros marcadores conocidos (34).

Los pacientes con una NLR elevada y sostenida obtuvieron un pronóstico desfavorable. Una respuesta inflamatoria activa la inmunidad innata local del cuerpo para brindar protección contra la entrada de microorganismos. Sin embargo, pueden ocurrir anomalías en los sistemas de defensa del huésped en respuesta a la infección. Una respuesta inflamatoria desregulada se intensifica y libera un exceso de mediadores proinflamatorios como IL-1, IL-6, IL-8 y $TNF\alpha$, lo que puede resultar en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica(35).

Una investigación reciente ha demostrado que los casos graves de COVID-19 tienden a tener un NLR más alto.(36)

En el examen de laboratorio de pacientes con la COVID-19, el valor absoluto de los glóbulos blancos periféricos suele ser normal o bajo, y la linfopenia es común. Sin embargo, en pacientes con la COVID-19 grave o que no han sobrevivido, el recuento de linfocitos disminuye progresivamente, mientras que el recuento de neutrófilos aumenta gradualmente. Esto puede ser causa de una inflamación excesiva e inmunosupresión causada por la infección por SARS-CoV-2. Los neutrófilos se consideran células proinflamatorias con una variedad de actividades antimicrobianas, que pueden ser desencadenadas por factores inflamatorios relacionados con el virus, como la IL-6 y la IL-8. Por otro lado, la inflamación sistémica desencadenada por el SARS-CoV-2 deprime significativamente la inmunidad celular, lo que lleva a una disminución de las células T CD3 +, las células T CD4 + y las células T CD8 +. Además, las células T infectadas con SARS-CoV-2 también pueden causar efectos citopáticos en las células T. Hasta la fecha, los análisis han informado que los pacientes con infección grave por la COVID-19 tenían un NLR más alto que aquellos con infección por COVID-19 no grave (Figura 22) (37).

Sin embargo, no está claro hasta qué punto la importancia de NLR predeciría la aparición de SDRA y los requisitos de ventilación de la unidad de cuidados intensivos para la crisis de la COVID-19.

Además, varias enfermedades crónicas pueden influir en el recuento de leucocitos circulantes y, por tanto, en el NLR. Qin y col. informaron en un estudio de cohorte que el 44% de los pacientes infectados con COVID-19 tenían al menos una comorbilidad, principalmente hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por otro lado, un NLR bajo ya se ha asociado con un menor riesgo de hospitalización en pacientes con enfermedades crónicas, como enfermedad renal y diabetes. (38)

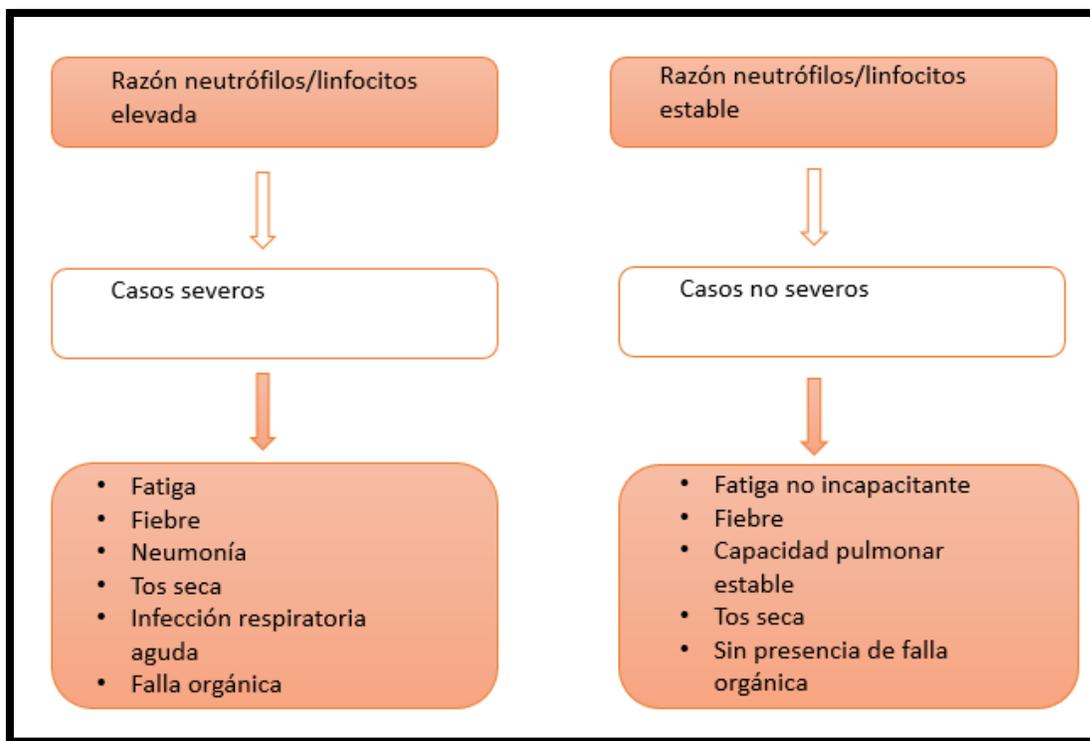


Figura 22. Relación síntomas/ biomarcador NLR. Fuente directa.

CONCLUSIONES

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave o SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que se sabe que infecta a los humanos. Los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV y SARS-CoV-2) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) pueden causar enfermedades graves, mientras que los coronavirus humanos HCoV-HKU1 (HKU1), HCoV-NL63 (NL63), HCoV-OC43 (OC43) y HCoV-229E (229E) están asociados a enfermedades leves.

Los coronavirus humanos a través de su glicoproteína espiga S (Spike), se unen a uno de los siguientes receptores: la enzima convertidora de angiotensina, la dipeptidil peptidasa 4, la aminopeptidasa N y el O-ácidoacetil siálico. Una vez reconocidos, los coronavirus ingresan a la célula a través de una vía endosómica y/o no endosómica. Dentro de la célula, la nucleocápside se abre y el RNA se libera en el citoplasma. Posteriormente, las enzimas que participan en la transcripción y replicación del virus se sintetizan y se producen copias RNA de sentido negativo. La síntesis de este RNA sirve para que se traduzcan las proteínas estructurales, que posteriormente, serán ensambladas en nuevos viriones. Los viriones se liberan a través de exocitosis al espacio extracelular.

La COVID-19 es enfermedad que ha desencadenado una pandemia de rápida propagación que aumenta la carga sobre las instalaciones médicas. Los síntomas varían desde fiebre leve hasta SDRA, lo que complica el diagnóstico, el pronóstico y la monitorización. Por lo tanto, es vital determinar el estado del paciente de manera oportuna. Los biomarcadores son medidas cuantitativas que se utilizan clínicamente para muchas afecciones que reflejan el desarrollo patológico.

Al evaluar a un paciente con infección por la COVID-19, los biomarcadores pueden ser útiles para que los médicos inicien el tratamiento y hagan un seguimiento estrecho. Aunque los biomarcadores pueden ayudar a mejorar el pronóstico y los

resultados, su variabilidad significativa entre pacientes podría afectar los hallazgos de los estudios.

En consecuencia, la sensibilidad y la especificidad de los biomarcadores son indicadores útiles de la efectividad, aunque no todos los estudios lo discutieron. Para determinar la utilidad de los biomarcadores enumerados en esta revisión como indicadores de la progresión de la enfermedad, y si definitivamente aumentan en la COVID-19, se requiere una mayor recopilación de datos.

Se ha buscado a lo largo del tiempo un marcador clínico que sea lo suficientemente sensible y específico para establecer cuáles pacientes que cursan con una enfermedad grave. Existen distintos marcadores con diferentes bondades y limitaciones que han sido estudiados reportados en literatura. Sin embargo, son pocos los de utilidad clínica. La NLR es un biomarcador que puede ser utilizado en conjunto con los otros biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nogales RA, Almanza IV, Novales MGM. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2020;Vol. 86, No. 6.:pp 213-8
2. Suárez V, Quezada MS, Ruiz SO, Ronquillo De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Revista Clínica Española*. 2020:463-71.
3. Marín JEO. SARS-CoV-2:origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta*. 2020:79-86.
4. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson, A, et al. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*. 2003(300(5624)):1399-404.
5. Thiel, V, Ivanov KA, Putics A, Hertzog T, Schelle B, et al. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J Gen Virol*. 2003(84):2305-15
6. Tan YJ, Lim SG, Hong W. Characterization of viral proteins encoded by the SARS-coronavirus genome. *Antiviral*. 2004(65 (2005)):69-78.
7. Huo J, Le B, Ruza A. Neutralizing nanobodies bind SARS-CoV-2 spike RBD and block interaction with ACE2. *Nat Struct Mol Biol*. 2020:846-54.
8. Pastrian SG. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). *Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune*. *Int J Odontostomat*. 2020(14(3)):331-7.
9. Castrillón FJD, Montoya AIT. SARS-CoV-2/COVID-19:el virus, la enfermedad y la pandemia. 2020:24(3):183-05.
10. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and Neutrophils: The Relationship between Hyperinflammation and Neutrophil Extracellular Traps. *Mediators of Inflammation*. 2020;2020:8829674.
11. Quiroz CCG, Pareja CA, Valencia AE, Enriquez VY, Pastora DLDJ, Aguilar RP. Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19. *Horiz Med*. 2020(20(2)): e1208).
12. Ramírez HLG, Ridaura RL, Fernández JLW, Robinson JJA, Hernández IO, Leal DDD, et al. Grupo interinstitucional para la estimación del exceso de mortalidad por todas las causas. 2020:1-33.
13. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2020(10(2):206).
14. Arenas CEM, Nájera FP, Trujillo RH. Tejido sanguíneo y hematopoyesis. *Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de medicina. Departamento de biología celular y tisular*. p. 1-45.
15. Winslow, T. (August 27, 2008).
16. López NS. La biometría hemática. *Acta pediatr Méx*. 2016;vol.37:pp.246-9.
17. Monroy RH, Ortiz YM, Rico GF, Viveros PV. Semiología de la citometría hemática. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM* 2010;Vol. 53:pp 36-43.
18. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, Mowafy ME, Mesery ME, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A metaanalysis of 6320 patients. *PloS one* 2020;vol. 15,8

19. Yuan X, Huang W, Ye B, Chen C, Huang R, Wu F, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *International of journal hematology*. 2020:553-9.
20. Ding R, Yang Z, Huang D, Wang Y, Li X, Zhou X, et al. Identification of parameters in routine blood and coagulation tests related to the severity of COVID-19. *International journal of medical sciences*. 2020(14;18(5)):1207-15.
21. Guoguang L, Wang J. Dynamic Changes in Routine Blood Parameters of a Severe COVID-19 Case. *International Journal of Clinical Chemistry*. 2020;vol. 508:pp. 98-102.
22. Costa MG, Padrón GAA. Inflammation from an immunologic perspective: a challenge to medicine in the 21st century. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2019(18(1)):30-44.
23. Villalba HEW. Inflamación I. *Revista de Actualización Clínica Investiga*. 2014;vol.43.
24. Barros de Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas y dolor. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;vol.61, n.2.
25. Tang L, Yin Z, Hu Y, Mei H. Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19. *Frontiers in immunology*. 2020;Vol.11.
26. Martín DD, Cantera MU, Suárez AL, Mon Sotoc MA. Respuesta inmune innata y sus implicaciones fisiopatológicas. *Medicine*. 2017;Vol. 12. Núm. 24.
27. Eutimio MAM. Inflamación y sepsis. *Revista Hospital Juárez de México*. 2016(83(3)):86-91.
28. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci*. 2020.
29. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020(18(6)):1324-9.
30. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar. Troponina I cardíaca en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Prog Cardiovasc Dis* 2020(2020; 63 (3)):390-1.
31. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol*. 2020.
32. Zeng F, Pequeño, Zeng J, Deng Y, Huang H, Chen B, et al. ¿Podemos predecir la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019 con un análisis de sangre de rutina? *Pol Arch Intern Med*. 2020.
33. Belice T, Demir I, Yüksel A. Role of neutrophil-lymphocyte-ratio in the mortality of males diagnosed with COVID-19. *Iran J Microbiol*. 2020.
34. Basbus L, Lapidus M, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19. *Medicina (B Aires)*. 2020.
35. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Multicenter Study Shock*. 2020.
36. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020.

37. Li H, Zhao M, Xu Y. Biochemical analysis between common type and critical type of COVID-19 and clinical value of neutrophil/lymphocyte ratio. 2020.
38. Pimentel GD, Dela Vega MCM, Laviano. High neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19 patients. Clin Nutr ESPEN. 2020.