



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD EN EL COVID-19 MEDIADA POR EL
LINFOCITO Y CORRELACIÓN CON EL ESTADO DE GRAVEDAD. ÍNDICE
NEUTROFILO-LINFOCITO.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

RUTH SANTANA MENDOZA



CDMX

2023



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: García Escamilla Natividad
VOCAL: Profesor: Ramírez Carreto Ricardo Jair
SECRETARIO: Profesor: Mijangos Huesca Francisco Javier
1er. SUPLENTE: Profesor: Mancilla Herrera Ismael
2° SUPLENTE: Profesor: Flores Mejía Luis Ángel

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Hospital StarMedica Lomas Verdes

ASESOR DEL TEMA:



Dr. Francisco Javier Mijangos Huesca

SUSTENTANTE (S):



Ruth Santana Mendoza

Resumen

Se observó que varios pacientes con COVID cursan con linfopenia, este hecho podría correlacionarse con la gravedad del cuadro. Asimismo, el índice Neutrófilo-Linfocito (NL) se considera un novedoso marcador como pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas, por lo que este trabajo se basa en analizar el impacto real de la linfopenia y en el índice neutrófilo linfocito su valor pronóstico en COVID-19. El objetivo de este trabajo es determinar si el índice NL puede predecir la supervivencia de los pacientes con SARS-CoV2.

Material y métodos.

Mediante un estudio retrolectivo, observacional, se revisaron los Casos de COVID confirmados con Prueba Rápida y con reacción de polimerasa en cadena (PCR) positivos, que por su gravedad ameritan hospitalización; revisando las variables clínicas en sus expedientes y estudios de citología hemática. De los 195 pacientes integrados al estudio en el periodo comprendido del 1 de enero 2022 a 14 de abril 2023 se analizaron variables de gravedad del cuadro y su correlación con linfopenia, así como el índice neutrófilo linfocito, esto se logró por medio de la citología hemática realizada a todos de los pacientes que ingresaron a hospitalización y a cuidados de Terapia Intensiva intermedia y a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Resultados

La población estudiada estuvo compuesta por 195 pacientes, de los cuales el 62% (n = 120) fueron hombres y el 38% (n = 75) mujeres, con una relación 1:1.6. En relación con la curva de ROC, que es un análisis utilizado para determinar un valor de corte con alta sensibilidad en la predicción de un resultado (en este caso, la mortalidad), se obtuvo un resultado significativo únicamente para el índice neutrófilos/linfocitos cuando los pacientes se encontraban en la UCI. El área bajo la curva fue de 0.82 (IC 0.74-0.89) (p =0.05), lo que indica una buena capacidad de predicción. Asimismo, mostró una sensibilidad del 50% y una especificidad del 95% determinada con un índice con valor igual o mayor a 9.19 en estos pacientes.

Conclusiones

Este estudio encontró que los pacientes fallecidos tenían en promedio 64.5 años, en comparación con 49.3 años en los sobrevivientes. La linfopenia fue significativamente mayor en pacientes de UCI y fallecidos $P < 0.05$ El área bajo la curva para el índice neutrófilos/linfocitos fue 0.81 (IC 0.74-0.89), con un valor de 9.19 que tenía una sensibilidad del 95% para predecir resultados fatales. Además, el índice neutrófilo/linfocito fue un factor independiente de riesgo para la mortalidad en COVID-19, coincidiendo con estudios previos.

Índice

JURADO ASIGNADO:	2
Índice de figuras	6
Índice de tablas.	6
Introducción	7
Índice neutrófilo-linfocito.....	8
Linfopenia y Severidad en COVID-19: Una Relación Observada	9
Linfopenia en COVID-19: Aspectos de Fisiopatología	10
Linfopenia en Pacientes con COVID-19: Características y Consideraciones	11
Patogénesis	12
Planteamiento del problema.....	13
Justificación	14
Hipótesis:	14
Hipótesis alterna	14
Hipótesis nula.....	15
Objetivos	15
Objetivo principal:	15
Objetivos específicos.....	15
Metodología	15
Diseño	15
Universo de estudio	15
Tamaño de muestra.	15
Criterios de selección.	16
Criterios de Inclusión.....	16

Criterios de exclusión.....	16
Criterios de eliminación.....	17
Procedimiento.....	17
Recolección de datos.....	17
Análisis estadísticos.....	18
Resultados.....	18
Análisis de los resultados.....	24
Discusión.....	24
Conclusiones.....	28
Perspectivas a futuro.....	28
Bibliografía consultada.....	30

Índice de figuras.

Fig. 1 Entrada del SARS-CoV-2 a la célula del hospedero.	13
Fig. 2 Ficha de recolección de datos por cada caso	17
Fig. 3 Tipo de ventilación usada	19
Fig. 4 Representación de la población fallecida	21
Fig. 5 Índice N/L en los grupos de estudio.	23
Fig. 6 Estimador de la función de supervivencia Kaplan-Meier	24
Fig. 7 Porcentaje de individuos en la UCI con un índice de NL y resultado de mortalidad.	26
Fig. 8 Curva ROC para evaluar la sensibilidad y especificidad del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con SARS-CoV-2 en la UCI.	27

Índice de tablas.

Tabla 1 Características basales de la población.....	18
Tabla 2 La distribución de edad.....	19
Tabla 3 Registro por clasificación Core. a) hospitalizado. Paciente Grave; b) terapia intermedia Paciente muy Grave; c) terapia intensiva. Paciente crítico	20
Tabla 4 Muestra el criterio de gravedad tomográfica: grave (0-9 representando un 23% de la población); criterio de muy grave (10-14 representando un 41% de la población); criterio crítico (15-30 representando un 36% de la población).	20
Tabla 5 Registro de fallecidos por criterio tomográfico. a) Grave (4%); b) muy Grave (13%); c) Crítico (83%).....	22
Tabla 6 Gravedad tomográfica de acuerdo con el número de fallecimientos.	22

Introducción

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus surgió en la región de Wuhan, China, y para marzo de 2020, se declaró pandemia. La mayoría de las personas infectadas experimentaban una enfermedad respiratoria leve o moderada y se recuperaban sin necesitar un tratamiento especial. Sin embargo, un porcentaje de 10-15% de los infectados desarrollaban una enfermedad grave que requería atención médica en hospitales, con una tasa de mortalidad del 3-5%.^{16,59}

Se identificó que ciertas poblaciones, como las personas mayores o aquellas con enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas o cáncer, eran más susceptibles a presentar manifestaciones clínicas más graves o críticas e incluso podrían enfrentar un riesgo de muerte.

En México, a mediados de julio de 2022, se habían registrado más de 6.44 millones de casos acumulados de COVID-19. La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 se registró por primera vez en territorio mexicano el 14 de enero de 2020, y las primeras muertes fueron reportadas el 21 de marzo de 2020. Hacia mediados de 2022, el número de defunciones había superado las 326.000.¹⁶

En marzo de 2023, se han reportado 7,598,746 casos confirmados de COVID-19 en México, con un total de 334,079 defunciones y una incidencia por millón de habitantes de 2.63. Este impacto es trascendente, colocando a México entre los 10 países con mayor mortalidad, ocupando el quinto lugar a nivel mundial.¹⁶

Se implementaron medidas para identificar casos graves que requieren hospitalización inmediata, como fiebre persistente, saturación de oxígeno menor al 90% y dificultad respiratoria clínica. Los pacientes se someten a pruebas de COVID-19 y se realiza un triage para determinar si necesitan atención hospitalaria, evaluando los requerimientos de oxígeno, neumonía confirmada mediante tomografía y parámetros inflamatorios como proteína C reactiva, dímero D, ferritina y procalcitonina en casos de coinfección.

El pronóstico de los pacientes ha sido incierto, incluso durante el periodo de convalecencia, ya que algunos pueden presentar trastornos orgánicos, de coagulación e inmunitarios, así como complicaciones crónicas en la función respiratoria, alteraciones neurológicas, cardiovasculares, trombóticas e incluso reinfecciones.

Este escenario refleja la complejidad y la importancia de seguir investigando y mejorando las estrategias de manejo y tratamiento de COVID-19 para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la enfermedad

La biología y clínica del SARS Covid-19 ocupa análisis por diferentes grupos de investigación a nivel mundial, tratando de identificar tempranamente los casos confirmados de esta enfermedad y definiendo condiciones clínicas de gravedad que pueden llegar a ser mortales, Los casos graves pueden llegar a la Falla orgánica que amenaza la vida , esto es causada por una respuesta

desregulada del huésped y el agente infeccioso lo que llega a alterar sistemas de defensa e inflamatoria que no es congruente con la evolución de infección y coinfección finalmente alterando diversos órganos blancos. Debido a la variabilidad de su presentación no existen estudios específicos que determinen prioritariamente la disfunción orgánica lo cual se ha integrado en el total de escalas de puntuación como el SOFA (sequential Organ Failure Assessment), pero antes de llegar a integrar múltiples fallas orgánicas que en torno al COVID le han llamado COVID neurológico, COVID Cardíaco, COVID Renal, COVID hepático ya que presenta características particulares en la disfunción de órganos, mencionando que el principal daño se encuentra en el Tejido pulmonar con un Síndrome de Disfunción Respiratoria Aguda y clínicamente con una neumonía atípica bilateral con diferentes grados de ocupación que se estadifica en forma tomográfica asociándose con la progresión y el daño morfológico y funcional reportado. Resulta tan importante la atención de estos casos graves su detección y la adecuada prevención, que lamentablemente México ocupa el 5to lugar de casos en muertes por COVID y está dentro de los 3 primeros lugares de personal de Salud Infeccionados.^{16,59,72}

Debido a este déficit inmunitario que presentan algunos pacientes se genera la posibilidad de infectarse con otros virus y bacterias que son altamente agresivas: cabe considerar que la sepsis es la primera causa de muerte por infecciones y la incidencia de mortalidad se incrementa en el COVID, sin embargo, no se reconoce y trata a tiempo. Por investigaciones realizadas basada en evidencias clínicas u en consenso con la OMS el personal de salud identifica la definición de los casos graves como una disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una respuesta deficiente del hospedero a la infección, rompiendo la homeostasis que controla la función de diversos órganos, y permitiendo la agresividad de los Agentes infecciosos que en coinfección pueden ser pseudomonas, klebsiellas resistentes, enteromonas, cándidas resistentes y más.²⁸ Esto señala que se requiere de elementos que nos den información del estado de inmunidad del paciente y la posibilidad de contar con un índice que nos ayude a determinar qué pacientes están en alto riesgo de progresar en comorbilidad y mortalidad.

Índice neutrófilo-linfocito

El índice de neutrófilos-linfocitos (NLI) es una medida que correlaciona el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos siendo un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas^{8,26,58}. El número de neutrófilos aumenta a medida que avanza la enfermedad; Sin embargo, hay algunas enfermedades que nos pueden dar un resultado falso negativo, como la caquexia. Por otro lado, el número de linfocitos da información sobre la respuesta inmune del paciente, y esta va disminuyendo a medida que avanza la enfermedad. Por lo tanto, estudios recientes han examinado la efectividad del índice de neutrófilos/linfocitos (NLR) y varios resultados.

En Rotterdam se evaluaron cerca de 14,926 pacientes, en este estudio se ocupó el INL como predictor de mortalidad. Tras realizar un seguimiento durante 11 años, un total de 1641 pacientes murieron, esto llevó a dividir el grupo de estudio en 5 partes. Los pacientes del tercer, cuarto y quinto grupo demostraron una baja supervivencia en comparación con el primer grupo. Al realizar los análisis pertinentes se llegó a la conclusión que los niveles de INL incrementaron de manera

independiente el riesgo de muerte. Concluyendo así que el INL es un factor de riesgo independiente para la mortalidad en la población de adultos mayores.

En el 2021 se realizó un estudio a la población estadounidense por la National Health and Nutrition Examination Survey del 1999-2014 en pacientes mayores a 30 años. En los datos arrojados se encontró que el incremento en los valores en el INL incrementa la incidencia de mortalidad por enfermedades cardíacas, influenza/neumonía y enfermedades renales. Como conclusión este índice refleja los desórdenes inflamatorios y de inmunidad en enfermedades agudas y su contribución en enfermedades crónicas.

Linfopenia y Severidad en COVID-19: Una Relación Observada

Se han realizado diversos estudios con el propósito de identificar marcadores serológicos que puedan predecir con mayor precisión el desenlace de la enfermedad por COVID-19. Entre los candidatos más prometedores se encuentran la proteína C reactiva, el lactato deshidrogenasa, la interleucina 6, la Ferritina y el Dímero D, el índice neutrófilo-linfocitario y la linfopenia aislada, entre otros ^{34,39,46}. De todos estos hallazgos patológicos reportados en personas infectadas por el virus SARS-CoV-2, los linfocitos destacan como la línea celular afectada clave en la eliminación posterior del virus ^{41,49}.

Además, está en estudio si la linfopenia está asociada a formas más graves de la enfermedad, y por sí sola constituye un fuerte predictor de la severidad ^{69,80}. Estos descubrimientos serán de gran relevancia para comprender la evolución y gravedad del COVID-19, lo que puede contribuir al desarrollo de mejores estrategias de diagnóstico y tratamiento en beneficio de los pacientes.

En un estudio de cohortes retrospectivo realizado en Wuhan, China por Zhihua Lv et al. ⁵¹, que incluyó a 354 pacientes, se observó que la edad no fue un factor determinante en la severidad de la enfermedad en casos de COVID-19. Sin embargo, se encontró que las coinfecciones respiratorias por oportunistas, el recuento linfocitario bajo y el nivel de dímero-D se asociaron con la severidad de la enfermedad en un 23.5% de los casos severos y en un 24.4% de los casos críticos. Estos resultados surgieron a través de un análisis de regresión multivariable escalonada de factores relacionados con la severidad, con un valor $p < 0.001$.

El estudio proporciona evidencia relevante sobre los factores asociados con la gravedad del COVID-19 y destaca la importancia de considerar estas variables en la evaluación y manejo de pacientes con la enfermedad.¹¹

En un metanálisis llevado a cabo por Glen Huang et al. ³², se recopiló información de 10 estudios que evaluaron 59 artículos sobre la relación entre linfopenia y severidad en la enfermedad COVID-19. Los resultados revelaron una correlación significativa entre la leucocitosis con linfopenia y los casos graves de COVID-19 en comparación con los casos leves.

Además, los investigadores destacaron que la linfopenia como marcador de gravedad no parece ser específica de COVID-19, ya que también se ha utilizado exitosamente en el pronóstico de otras neumonías virales, como la influenza.³²

Este metanálisis proporciona una visión más amplia sobre la relevancia de la linfopenia como indicador de la severidad en COVID-19, así como en otras infecciones respiratorias virales. Estos hallazgos pueden ser valiosos para mejorar la comprensión y el manejo de la enfermedad y otras afecciones respiratorias similares.³²

En otro estudio realizado por Li Tan et al.⁶³, se incluyeron períodos de tiempo para dividir a los pacientes con COVID-19 que presentaban linfopenia y así lograr un pronóstico. Estos períodos de tiempo se calcularon posterior al inicio de los síntomas. Para el primer grupo, se estableció un período de 10-12 días, mientras que, para el segundo grupo, se utilizó un período de 17-19 días.

Dentro del primer grupo, aquellos pacientes que tenían un porcentaje de linfocitos en sangre >20% fueron clasificados como casos moderados, con una alta probabilidad de evolucionar favorablemente. Mientras que aquellos con un porcentaje de linfocitos en sangre <20% fueron considerados como casos pre-severos, y debían ser evaluados durante el segundo período de tiempo.

Por otro lado, en el segundo grupo, los pacientes con un porcentaje de linfocitos en sangre >20% fueron reclasificados como casos moderados, teniendo una evolución similar a los casos moderados del primer grupo. Sin embargo, aquellos con un porcentaje de linfocitos en sangre <20% fueron considerados como casos severos, y requerían una vigilancia más estricta. Por último, aquellos con un porcentaje de linfocitos en sangre <5% fueron clasificados como pacientes críticos, presentando un pronóstico muy pobre.

Este estudio proporciona información valiosa sobre el uso de la linfopenia y los periodos de tiempo para predecir la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Estos hallazgos pueden ser útiles para una mejor estratificación de los pacientes y una adecuada vigilancia clínica. Y hacerlo en población mexicana sería de valor preponderante para analizar el valor predictivo y la alta mortalidad publicada.

Linfopenia en COVID-19: Aspectos de Fisiopatología

La apoptosis linfocitaria se activa a través de dos vías: la vía extrínseca, que es desencadenada por la unión de inductores a receptores celulares; y la vía intrínseca, que ocurre debido a un desbalance en los productos de genes pro y anti apoptóticos de la superfamilia de genes BCL-2, así como por estímulos nocivos inducidos por estrés²⁴.

En algunos casos en los que la eliminación del virus es ineficiente, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y otras células inmunitarias aumentan la secreción de citoquinas proinflamatorias para potenciar la eliminación viral. Esto da lugar a una secreción excesiva de citoquinas proinflamatorias conocida como "tormenta de citoquinas", la cual induce granulopoyesis y reduce la linfopoyesis en la médula ósea. Como daño colateral, también induce apoptosis en los linfocitos a través de la activación de la proteína supresora de tumores p53 y el ligando PD-1 (programmed death-1) de los puntos de control inmunológico^{20,48}.

Además, Yap JKY et al. ⁷⁷ encontraron indicios de que el SARS-CoV-2 podría inducir otro tipo de muerte celular programada llamada piroptosis, una forma inflamatoria de muerte celular programada desencadenada por la caspasa 1/4/5/11. Esto se debe a los niveles muy elevados de LDH encontrados en pacientes que han desarrollado formas severas de la enfermedad. La LDH es una enzima citosólica que se libera al ambiente extracelular tras la ruptura de la membrana celular y se utiliza para monitorizar la piroptosis ¹⁸.

El reconocimiento de las células apoptóticas por los macrófagos juega un papel activo en la resolución de la inflamación. No solo eliminan las células inflamatorias, sino que también desactivan los mediadores que las atrajeron inicialmente. A este proceso se le conoce como eferocitosis, mediante el cual los macrófagos y otras células responden a las células apoptóticas y producen mediadores supresores y reparadores de tejidos, así como alteran las vías de señalización celular para facilitar la terminación oportuna de la respuesta inflamatoria ^{30,38}.

El decremento en el número de linfocitos también podría estar relacionado con un agotamiento funcional de estas células, lo que permitiría el progreso de la enfermedad de COVID-19 hacia formas más severas ¹¹. El aumento en la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6 e IL-10 causa una desregulación en la expresión de NKG2A, lo que influye en la inhibición de células linfocitarias, específicamente los LTCD8 y las células natural killer ⁴.

En pacientes con COVID-19 y una inflamación pulmonar severa, la expresión de NKG2A inducida por SARS-CoV-2 podría estar correlacionada con el agotamiento funcional de los linfocitos citotóxicos en la etapa temprana de la enfermedad, lo que podría resultar en la progresión de la enfermedad ⁸¹.

Otra posible causa de la linfopenia puede ser el daño directo del virus sobre el linfocito, ya que este presenta receptores para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en sus paredes, lo que facilita la entrada del virus a la célula ⁷³.

Los corticoides utilizados en pacientes críticos pueden tener cierto efecto en el recuento linfocitario, ya que inducen apoptosis de células blancas, como eosinófilos y linfocitos ⁶¹. Su uso ha sido controvertido y sólo se deben indicar en casos complicados de COVID-19, como shock séptico o broncoconstricción ⁷¹. Los corticoides disminuyen la estabilidad y la vida media del ARNm que transcribe para citocinas proinflamatorias, incluida la IL-2, que es de vital importancia para el crecimiento, diferenciación y activación de los linfocitos T. Además, pueden inducir apoptosis en los linfocitos mediante un proceso activo, fragmentando el ADN por endonucleasas. Su acción pro y anti apoptóticas dependerá del contexto celular y su relación inversa con el receptor de linfocitos (TCR) ^{5,56}.

En conclusión, la linfopenia en COVID-19 es el resultado de múltiples mecanismos, incluida la apoptosis, la piroptosis, la desregulación metabólica y el daño directo del virus sobre los linfocitos. El entendimiento de estos procesos es fundamental para mejorar la comprensión de la patogénesis de la enfermedad y desarrollar enfoques terapéuticos más efectivos.

Linfopenia en Pacientes con COVID-19: Características y Consideraciones

- Rol de la Inmunidad Adaptativa y Características de la Linfopenia en Pacientes con COVID-19

En la infección por COVID-19, al igual que en otros casos de infección viral, la inmunidad adaptativa desempeña un papel importante, lo que resulta en un aumento en el número de linfocitos T CD8 y células natural killer a partir del día 7 de la infección ⁶⁵. Sin embargo, varios estudios han observado que el número total de linfocitos LTCD8 y LTCD4 en sangre periférica se encuentra notablemente reducido, y al igual que en la infección por SARS-CoV, la linfopenia en pacientes con COVID-19 afecta principalmente a los LT CD4 y LT CD8 ^{31,66}.

Liu et al. ⁴⁵ reportaron que el recuento de linfocitos, especialmente de los LT CD8, disminuye hasta alcanzar su punto más bajo durante la primera semana después del inicio de los síntomas en casos severos. Además, en evaluaciones post mortem realizadas en pacientes con COVID-19, se encontró que el recuento de linfocitos también estaba reducido en el bazo y los ganglios linfáticos, y que había una gran presencia de estos infiltrando el intersticio pulmonar en un estado de hiperactivación ^{74,79}.

Por otra parte, muchas enfermedades virales se caracterizan por causar cambios en la morfología de los linfocitos reactivos, también conocidos como virocitos ⁴⁰. En este contexto, se han identificado formas atípicas de linfocitos en sangre periférica en pacientes con COVID-19. Algunos de estos linfocitos presentan una forma plasmocitoide con núcleos excéntricos y hof perinuclear, de tamaño mediano a grande, con cromatina poco condensada y citoplasma basófilo de moderado a profundo ^{21,62,70}.

Estos hallazgos resaltan la importancia de comprender los cambios en los linfocitos y la linfopenia en pacientes con COVID-19, lo que puede proporcionar información valiosa para el manejo y tratamiento adecuado de la enfermedad.

Patogénesis

El virus accede a través del tracto respiratorio por medio de las membranas mucosas especialmente la nasal, laríngea y orofaríngea ingresando a los pulmones. Posteriormente este ingresa a la sangre por medio de los pulmones atacando a todos los órganos que expresan ECA2 ⁴⁷.

El ECA2 es el receptor que se identificó como entrada para el SARS-CoV-2, es una enzima que se encuentra adherida a la membrana celular de células ubicadas en el corazón, las arterias, el cerebro, pulmones (específicamente las células alveolares tipo II), endotelio respiratorio, hígado, riñones, intestino y testículos. El SARS-CoV-2 se une a todas aquellas células que expresan ECA2 y TMPRSS en su superficie, causando una respuesta inflamatoria sistémica (liberación de citocinas proinflamatorias como: IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc., y quimiocinas como: CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10.) (14,15). Esta unión desencadena una cascada de inflamación en las vías respiratorias inferiores ocasionando el característico síndrome de dificultad respiratoria de la enfermedad.

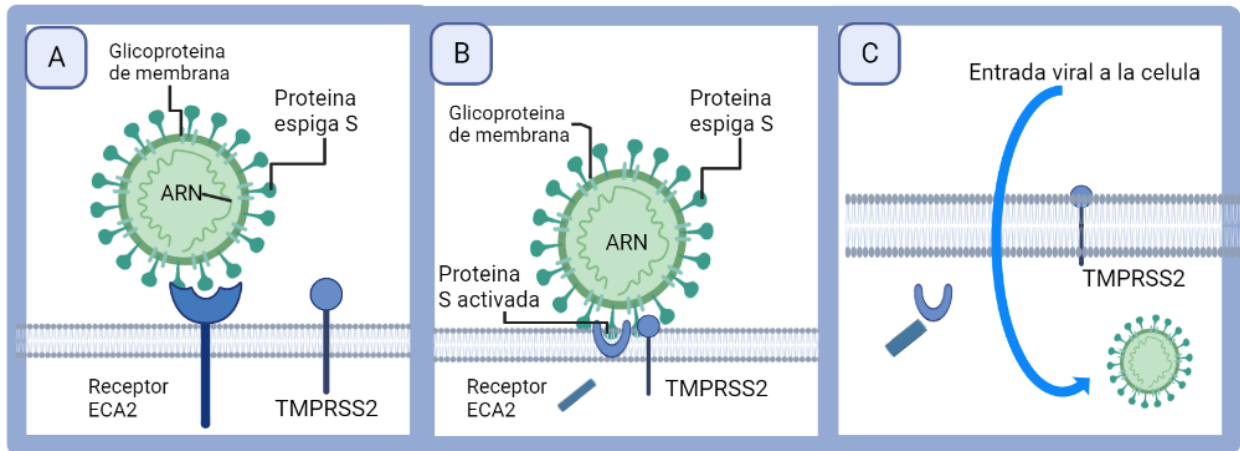


Fig. 1 Entrada del SARS-CoV-2 a la célula del hospedero.

(A) Las proteínas espiga S en la superficie del coronavirus se unen a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) en la superficie de la célula diana. **(B)** La serina proteasa transmembrana de tipo II (TMPRSS2) se une y escinde el receptor ECA-2. Posteriormente, la proteína espiga S se activa. **(C)** La proteína ECA-2 escindida y la proteína espiga S activada facilitan la entrada del SARS-CoV-2. La expresión de TMPRSS2 aumenta la captación celular del coronavirus.

Imagen modificada de: Rabi A. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. Pathogens. 2020; 9(3): 231. DOI: 10.3390/pathogens9030231.

Planteamiento del problema

El número de casos de COVID-19 ha ido en aumento, con una tasa de mortalidad variable según el lugar de estudio. Según la literatura, alrededor de 1 de cada 5 pacientes con COVID-19 requieren hospitalización, y de este grupo, solo entre un 5% y un 32% necesitan ser ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (-).

En los casos de COVID-19 grave, se observan alteraciones significativas en la inmunidad de los pacientes, siendo la linfopenia una presencia común en su citología hemática, especialmente en aquellos que se encuentran en las unidades de terapia intensiva e intermedia de los servicios médicos.

La situación actual ha llevado a una sobrecarga en los sistemas de salud en diversos lugares. Bajo estas condiciones, se han implementado varios índices para el manejo temprano de la enfermedad. Sin embargo, no todos los hospitales cuentan con todas las herramientas predictivas disponibles, como el dímero D, la procalcitonina, la ferritina y el fibrinógeno, lo que dificulta la evaluación precisa de los pacientes.

Por esta razón, la evaluación de índices de fácil acceso y que se originen en estudios simples podría ser de gran utilidad. Estos índices podrían ser aplicados en cualquier hospital, lo que ayudaría a prevenir la alta mortalidad asociada a este virus. En última instancia, un manejo oportuno de los pacientes con COVID-19 resulta crucial para reducir la tasa de mortalidad y enfrentar de manera efectiva la situación actual.

Justificación

La citometría hemática es un estudio frecuentemente solicitado para valorar como una enfermedad afecta las constantes vitales en la sangre; Coulter quien recibió diversos premios determinó el principio de separación de las células sanguíneas por su carga e impedancia, es así como los analizadores actuales aún poseen este principio que permite separar los glóbulos rojos blancos y plaquetas.

Una observación de nuestro personal médico y de laboratorio encontró que los pacientes con Covid-19 presentaban tendencia a la linfopenia, situación que no tenía un análisis definido para establecer la correlación entre el nivel de linfocitos y la gravedad del paciente, lo cual sería un parámetro valioso de tener una correlación pues logra diferenciar y pronosticar cuáles pacientes tendrán un curso más grave y de morbimortalidad; dando oportunidad de decidir sobre el tratamiento adecuado.

El presente trabajo tiene como objetivo correlacionar la cuenta de los linfocitos con el estado de gravedad de los pacientes aun cuando se encuentran en un estadio temprano de su enfermedad. Por lo que se busca que por medio de este índice Neutrófilo-Linfocito sea posible realizar esta diferenciación de forma más precisa con la finalidad de dar un mejor tratamiento a los pacientes que se encuentran en estado muy grave.

Al estudiar estos elementos garantizamos que los pacientes con infección por SARS-CoV2 que puedan llegar a un estado grave, puedan ser mejor evaluados y de esta manera garantizar que el tratamiento sea el adecuado para su completa recuperación.

Hipótesis:

Los pacientes con COVID-19 cursan con una disminución de linfocitos y la alteración del índice de neutrófilos-linfocitos correlaciona con su gravedad clínica e inclusive ser de valor pronóstico para los casos de mortalidad.

Hipótesis alterna

- 1:** Los pacientes que ingresan con síntomas de COVID 19 presentan linfocitopenia.
- 2:** El grado de linfopenia se correlaciona con la gravedad del paciente.
- 3:** El índice neutrófilo-linfocito es pronóstico de la gravedad y mortalidad del paciente

Hipótesis nula

En los pacientes que ingresan con síntomas de COVID 19 la cuenta de linfocitos es igual a los niveles de las personas sanas. y el índice NL no tiene valor pronóstico.

Objetivos

Objetivo principal:

Determinar la frecuencia con que la Enfermedad de COVID-19 presenta linfopenia y si esta se correlaciona con la gravedad del paciente y tiene pronóstico en el índice neutrófilo linfocito en la mortalidad de la enfermedad.

Objetivos específicos

- Conocer si la baja de linfocitos se presenta solo en los casos graves del COVID o en cualquier caso de infección por COVID.
- Establecer si la linfopenia se expresa más en los casos de mayor gravedad
- Determinar si los casos de fallecimiento tuvieron niveles consistentemente más bajos de Linfocitos.
- Establecer si el índice neutrófilo - linfocito puede ser pronosticado para señalar los casos más graves de COVID-19.

Metodología

Diseño

Estudio retrolectivo, observacional, longitudinal y analítico.

Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR que acuden a los Servicios Médicos por presentar datos de gravedad y que de acuerdo con el triage de urgencias ameritan hospitalización, terapia intermedia o terapia intensiva.

Muestra del universo. Son pacientes que ingresan al Hospital StarMedica Lomas Verdes el cual es un hospital que ofrece servicios de tercer nivel a pacientes con COVID 19 confirmado, que ingresaron en el periodo comprendido del 1 de enero 2022 a 14 de abril 2023.

Tamaño de muestra.

Se tomaron todos los expedientes de los pacientes que fueron hospitalizados en estado de gravedad por COVID-19 en el periodo de Enero 2022 hasta Abril 2023. Se realizó el tamaño de

muestra a proporción dando un total de 195 pacientes para el tamaño de la muestra. El cálculo de la muestra por incidencia de variables se determinó con una muestra superior a 100 pacientes con lo cual cumple el estudio.

Criterios de selección.

A los pacientes a su ingreso por Urgencias se realizan estudios iniciales de laboratorio que incluyen prueba rápida COVID y prueba PCR, se toman además reactantes de fase aguda Citología hemática Proteína C reactiva, Dímero D y ferritina de acuerdo con su cuadro clínico se valora el requerimiento de oxígeno con lo cual se integra el Triage de acuerdo a los criterios de gravedad de la Organización Mundial de Salud (OMS) que dirige el curso que seguirá el paciente a Hospitalización, Terapia Intermedia o Terapia Intensiva. como sigue:

a. Hospitalización. Paciente Grave de acuerdo con criterios de la OMS clínicamente tiene taquipnea, desatura menor 90 taquicardia fiebre odinofagia anosmia Frecuencia respiratoria mayor a 30, y que requieren aislamiento, aporte de oxígeno en puntas nasales o bolsa reservorio, manejo de coinfecciones y comorbilidades descontroladas sin requerir vasopresores. con tomografía que muestra su puntaje bajo menor de 10, uso de anticoagulantes y en caso requerido antivirales

b. Paso a Terapia intermedia. Paciente muy grave. que desatura menos de 80% y que amerita aporte de oxígeno mayor con cánulas de alto flujo, manejo hemodinámico antimicrobiano y de paciente COVID. requiere monitoreo continuo de signos vitales vigilancia estrecha y ver criterios de intubación.

c. Paso a Terapia intensiva. Paciente crítico en definición de la OMS, que requiere ventilación mecánica, manejo de vasopresores para control hemodinámico, monitoreo continuo atención de fallas orgánicas, manejo general de terapia intensiva que incluye manejo de la función renal, alteraciones neurológicas, metabólicas graves,

Criterios de Inclusión.

1. Se revisan los casos documentados con COVID-19 que tengan prueba rápida de antígeno y PCR positivos a SARS COVID 19.
2. De cualquier sexo y edad, con o sin comorbilidades.
3. Que tengan estudios de laboratorio frecuentes que muestran la evolución paraclínica en reactantes de fase aguda, y que fundamentalmente tengan biometría hemática con cuenta de linfocitos de ingreso.
4. Todos los pacientes tienen a su ingreso tomografía simple de tórax que estadificar la gravedad por cambios y extensión de la infiltración neumonía de acuerdo con la clasificación estandarizada.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con PCR negativa.
2. pacientes con neumonías atípicas de otros agentes virales como H1N1

3. Pacientes que no cuenten con biometría inicial por defecto de recolección.


Criterios de eliminación.

1. Casos que se definen con mortalidad asociada a otros diagnósticos
2. Casos no confirmados de COVID 19
3. Casos que solicitaron su alta voluntaria antes de la adecuada evaluación.

Procedimiento.

Recolección de datos.

Fig. 2 Ficha de recolección de datos por cada caso



SEGUIMIENTO PACIENTES COVID-19

Nombre del paciente: _____ Edad: _____ Sexo: M F

N.º de cama: _____ Fecha de ingreso: _____ N.º de expediente: _____

Diagnóstico de certeza o de probabilidad: _____

➤ Registro de datos del paciente inicio de la hospitalización.

Modo de apoyo				
TC	A <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	C <input type="checkbox"/>	Puntaje:
Entubación	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>		
PCR	Realizado <input type="checkbox"/>	Por realizar <input type="checkbox"/>	No realizado <input type="checkbox"/>	

➤ Registro de datos del paciente durante la hospitalización.

Tiempo de entubación				
Estado del paciente				

Estudios

HB	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Plaquetas

➤ Estado final del paciente.

Fecha de egreso	
Alta	Alta médica <input type="checkbox"/> Alta voluntaria <input type="checkbox"/>
Estado del paciente	Vivo <input type="checkbox"/> Fallecido <input type="checkbox"/>

Análisis estadísticos.

Todos los datos serán capturados en una hoja de Excel que posteriormente serán procesados estadísticamente.

La comparación entre grupos de acuerdo con las variables cualitativas será realizada mediante la prueba Chi cuadrada de acuerdo con cada variable. En el caso de los datos continuos se emplea la prueba de hipótesis T Student. La comparación de sobrevida-mortalidad y linfopenia entre los grupos de gravedad de COVID se analizan con la prueba de Kaplan Meier.

Resultados.

Se realizó la evaluación de un total de 195 pacientes durante el periodo que abarca desde enero de 2022 hasta abril de 2023. Dentro de este grupo, se registraron 24 fallecimientos. La edad promedio de la población en estudio fue de 51.4 ± 16.7 años, y el 62% de los participantes correspondió al género masculino con una relación de 1:1.6. (Tabla 1)

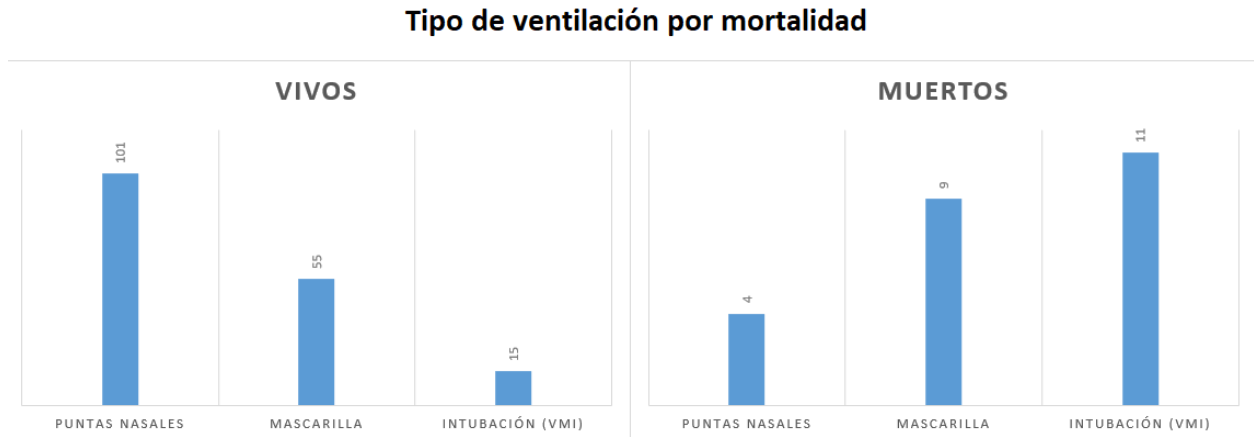
Tabla 1 Características basales de la población.

Variable	Todos (n=195)	Vivos (n=171)	Muertos (n=24)
Edad (años)	51.4±16.7	49.3±15.9	64.5±16.2
<i>Género</i>			
Masculino	120 (62%)	107 (63%)	13 (54%)
Femenino	75 (38%)	64 (37%)	11 (46%)
<i>Tipo de ventilación</i>			
Intubación (VMI)	26 (13%)	15 (9%)	11 (46%)
Mascarilla	64 (33%)	55 (32%)	9 (37%)
Puntas nasales	105 (54%)	101 (59%)	4 (17%)
Días de estancia hospitalaria.	20 (2-103)	18 (2-103)	29 (4-54)

La figura 1, presenta la disparidad entre los grupos de estudio: los pacientes que sobrevivieron en comparación con los que fallecieron. Se observa que, en el grupo de pacientes sobrevivientes, hubo un porcentaje menor de individuos que requirieron intubación, y en su mayoría utilizaron puntas nasales o mascarillas. Por otro lado, en el grupo de pacientes fallecidos, la mayoría utilizó

mascarillas, seguidas de intubación orotraqueal, y esta diferencia resultó estadísticamente significativa.

Fig. 3 Tipo de ventilación usada



En relación con la enfermedad de COVID-19, los 195 casos incluidos en este estudio cumplen con los criterios de prueba rápida y PCR para SARS-CoV-2 positivo. La evaluación del cuadro clínico desde el servicio de urgencias determinó que se trata de casos graves que necesitan ser hospitalizados. Todos los pacientes han completado estudios exhaustivos, incluyendo tomografías de tórax simples, y se les está haciendo seguimiento en las áreas de atención correspondientes.

Tabla 2 La distribución de edad

PACIENTES	CASOS	EDAD MEDIA	MEDIANA	RANGO
	(n)	(años)	(años)	(años)
GENERAL	195	49	48	2-91
MUJERES	75	52	50	17-91
HOMBRES	120	50	48	2-87

La evaluación por tomografía en cuanto a criterios por un programa que diseñó la UNAM detecta la gravedad por tomografía en fase A inicial, Fase B progresión, Fase C máxima gravedad y cambios crónicos; el puntaje obtenido de esta es de acuerdo con la extensión de la enfermedad en los pulmones.

Tabla 3 Registro por clasificación Core. a) hospitalizado. Paciente Grave; b) terapia intermedia Paciente muy Grave; c) terapia intensiva. Paciente crítico

Fase	Pacientes
A	16 (8%)
Paciente grave	
B	89 (46%)
Paciente muy grave	
C	90 (46%)
Paciente crítico	

Tabla 4 Muestra el criterio de gravedad tomográfica: grave (0-9 representando un 23% de la población); criterio de muy grave (10-14 representando un 41% de la población); criterio crítico (15-30 representando un 36% de la población).

Gravedad tomográfica	Pacientes
Grave (0-9)	45 (23%)
Muy grave (10-14)	79 (41%)
Crítico (15-30)	71 (36%)

Casos Graves: Se refieren a aquellos pacientes que experimentan una desaturación de oxígeno en su estado clínico, necesitando una administración inmediata de oxígeno para mantener su funcionalidad respiratoria. En general, su requerimiento de oxígeno es atendido mediante puntas nasales o una bolsa reservorio, con un suministro que varía de un litro a diez litros. Estos pacientes presentan una frecuencia respiratoria menor a 30 y pueden mostrar signos de neumonía atípica

con un puntaje en el rango de 0 a 9 puntos. Su manejo se realiza en el entorno de hospitalización debido a la gravedad de su condición.

Muy Grave: Esta categoría comprende a los pacientes que se encuentran en la fase de terapia intermedia. Estos individuos padecen el síndrome de dificultad respiratoria y requieren un aporte de oxígeno más sustancial mediante cánulas de alto flujo para mejorar los niveles de oxigenación. Su manejo se realiza en una unidad de terapia intermedia, y la puntuación en la tomografía puede oscilar entre 10 y 14 puntos.

Estado Crítico: Se refiere a pacientes que llegan en una situación muy delicada, con un síndrome de dificultad respiratoria tan severo que requiere intubación para proporcionar ventilación mecánica y mejorar la función pulmonar. Estos pacientes son atendidos en unidades de terapia intensiva y su tomografía a menudo revela un patrón de neumonía atípica de extensa distribución, con puntuaciones que abarcan desde 15 hasta 30 puntos.

En la figura 2, se presenta el porcentaje de fallecimientos desglosado por género. Se observa que un 46% de los fallecimientos registrados corresponden a mujeres, mientras que un 54% afecta a hombres. Cabe destacar que los datos proporcionados no alcanzan significancia estadística, dado que la muestra poblacional estudiada estaba compuesta en su mayoría por hombres ingresados en el estudio.

Fig. 4 Representación de la población fallecida.



La tabla 5 muestra la gravedad de la enfermedad, reflejada en la presencia de neumonía en los pacientes. Al examinar la población de fallecidos, se observa que la mayoría se encontraba en un estado crítico, abarcando el 83% del total. En contraste, el 13% se hallaba en un estado muy grave, mientras que sólo un 4% presentaba un estado grave. En este último caso, se podría inferir que el

fallecimiento de estas personas estuvo vinculado a COVID-19 junto con una disfunción orgánica grave, coinfecciones o comorbilidades complicadas.

Posteriormente, la tabla 6 nos representa la gravedad de acuerdo con la fase de la enfermedad y la ocupación en los pulmones. Teniendo un 92% entre un puntaje de 15-30, indicándonos que son pacientes que presentan síndrome de dificultad respiratoria que amerita intubación para ventilación mecánica, para mejorar la función respiratoria y además se encuentra con manejo de terapia intensiva. Posteriormente tenemos que para un puntaje de 0-9 y 10-14 en ambos casos solo tenemos el 4% de la población.

Tabla 5 Registro de fallecidos por criterio tomográfico. a) Grave (4%); b) muy Grave (13%); c) Crítico (83%).

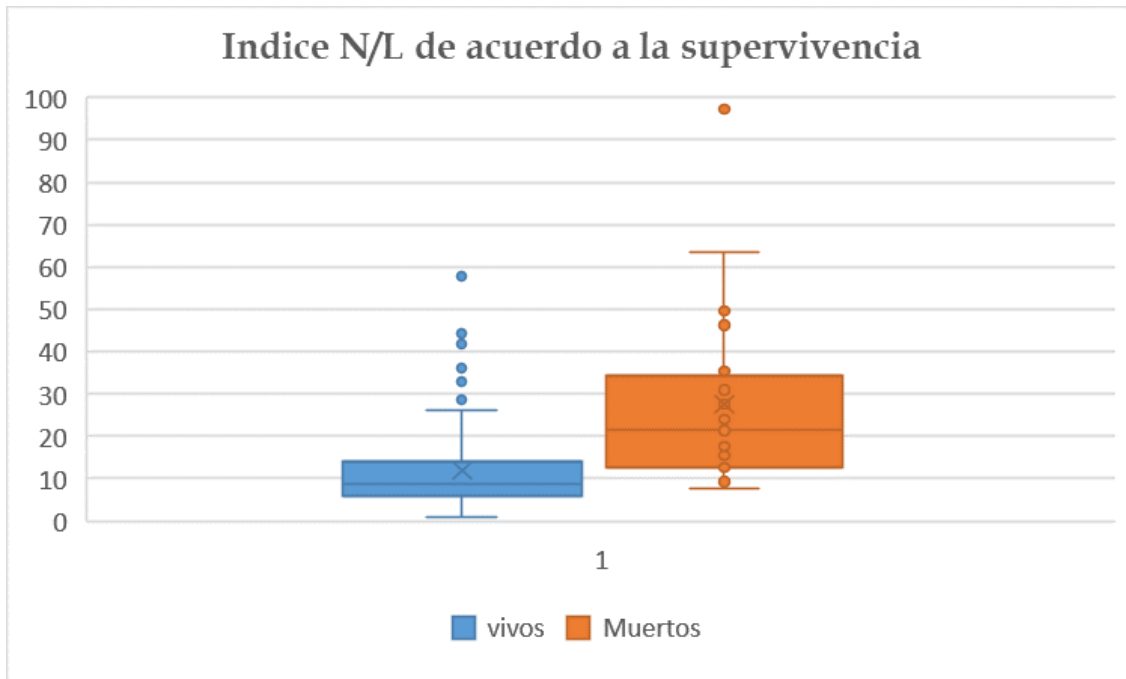
24 FALLECIDOS	
Gravedad tomográfica	Pacientes
Grave	1 (4%)
Muy grave	3 (13%)
Crítico	20 (83%)

Tabla 6 Gravedad tomográfica de acuerdo con el número de fallecimientos.

24 FALLECIDOS	
Gravedad tomográfica	Pacientes
Grave (0-9)	1 (4%)
Muy grave (10-14)	1 (4%)
Crítico (15-30)	22 (92%)

La figura 3 ilustra los valores del índice neutrófilo-linfocito según los grupos de estudio. Se destacan valores notablemente más elevados en los pacientes fallecidos en comparación con los pacientes que sobrevivieron, lo que indica una diferencia significativa entre los grupos.

Fig. 5 Índice N/L en los grupos de estudio.



Para analizar la mortalidad, se llevó a cabo una representación gráfica mediante la curva de Kaplan-Meier. En esta curva, se observa que la probabilidad de supervivencia alcanza el 50% a los 11 días y se mantiene constante hasta el día 38.

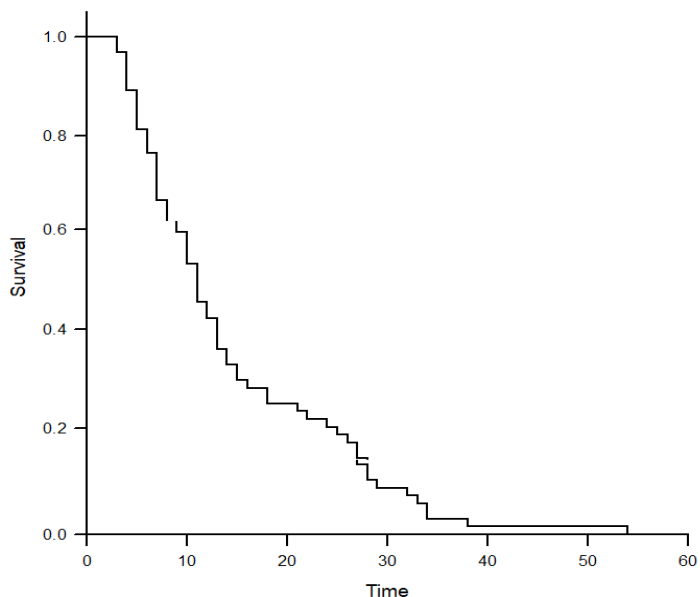


Fig. 6 Estimador de la función de supervivencia Kaplan-Meier

Análisis de los resultados.

- Estadística inferencial.

Se encuentra que los pacientes que ingresan con enfermedad COVID que ya son pacientes graves predominan en el sexo masculino con una relación 1:1.6 alcanzando significancia estadística esta afirmación con una $p < 0.01$

En el análisis de edad de los pacientes, aunque las mujeres ingresadas muestran una mediana y moda discretamente mayor no existe diferencia significativa afirmando que los pacientes graves sean mujeres u hombres tienen una edad similar de presentación con un promedio de 49.3 años. $p < 0.05$

El cuadro clínico del paciente en cuanto a gravedad se clasifica adecuadamente con los 3 criterios que eran requerimiento de oxígeno con modalidad de respiración, manejo en hospitalización en sus variantes hospitalización, terapia intermedia o terapia intensiva, así como la correlación con los hallazgos tomográficos. delimitando bien los pacientes de acuerdo con los criterios de la OMS en pacientes Graves, Muy Graves y Críticos. Correlación significativa con $p > 0.05$

Discusión.

Desde diciembre de 2019, los primeros casos de SARS-CoV-2 fueron reportados en todo el mundo, lo cual representó un desafío para los sistemas de salud del mundo, así como para el mexicano. En ese entonces, se registraba un promedio diario aproximado de 2,000 a 5,000 casos nuevos, y se

observó un aumento en la mortalidad entre los pacientes con comorbilidades o mayores de 50 años.

Los coronavirus han estado presentes a lo largo de la historia, siendo uno de los síntomas más comunes asociados al resfriado común ^{7,79}. Sin embargo, en contraste con los coronavirus anteriores, los pacientes infectados con el SARS-CoV-2 presentan un patrón respiratorio distintivo y demuestran un tropismo hacia órganos específicos que contienen receptores ACE2. Este virus se adhiere a dichos receptores, los cuales están principalmente expresados en los pulmones, el tracto gastrointestinal, los riñones y el corazón, lo que da razón a la sintomatología observada en los pacientes afectados. ^{2,82,83}

Mientras el virus penetra en las células, el huésped desencadena una respuesta inmunológica significativa que activa el complejo principal de histocompatibilidad. En situaciones graves, se ha observado la presencia de niveles elevados de citocinas proinflamatorias, tales como IL-2, IL-7, IL-10, MCP1, TNF- α , TFG- β , INF- γ , quimiocinas y otras sustancias ^{35,44}. Sin embargo, en el ámbito del sistema de salud público, evaluar estas sustancias es prácticamente inviable, incluso cuando se recomienda la medición de biomarcadores como el dímero D, IL-6 o la procalcitonina en casos críticos de UCI. Por lo tanto, nuestro principal objetivo radicó en la evaluación del índice neutrófilos/linfocitos, el cual ha demostrado estar vinculado con la gravedad de la enfermedad, mostrando valores superiores a 3.1 en conjunción con edades que abarcan desde los 2 hasta los 91 años ^{78,82}.

Entre nuestros hallazgos más destacados se encuentra el valor promedio reportado en los pacientes que lamentablemente fallecieron durante su estancia en la UCI, que fue de 64.5 ± 16.2 años, en comparación con aquellos que sobrevivieron, cuyo promedio fue de 49.3 ± 15.9 años. Estos resultados están en línea con lo documentado por varios autores en la literatura científica. Además de la edad, se ha observado que estos pacientes presentan leucopenia y linfocitopenia, y cuando estas condiciones se suman a otras afectaciones orgánicas causadas por el virus pueden llevar al paciente a un estado crítico o incluso a la muerte ⁸. En cuanto a los factores relacionados con la mortalidad, los resultados de este estudio coinciden con informes anteriores que han destacado la presencia de múltiples comorbilidades, especialmente diabetes, sobrepeso y obesidad, como factores de riesgo significativos. ^{25,64}

Por esta razón, se optó por basar el análisis únicamente en el índice neutrófilos/linfocitos, ya que la mayoría de los pacientes contaba con registros de biometría hemática durante su estancia en la UCI.

En función de lo expuesto, se decidió buscar un punto de corte específico para la población mexicana. En este sentido, Reyes-Gálvez y colaboradores previamente informaron que un valor en el rango de 18.1 a 36, o incluso superior, en el índice neutrófilos/linfocitos se relaciona con un estado severo o crítico de la enfermedad en el contexto de sepsis, y está modestamente correlacionado con la escala APACHE. Siguiendo estos umbrales, los resultados obtenidos de la población estudiada no mostraron asociaciones significativas mientras los pacientes estaban bajo atención en los servicios de urgencias. Esto podría deberse a que la respuesta inflamatoria aguda aún no se había desarrollado por completo o que la sintomatología primaria se limitaba a

insuficiencia respiratoria, lo cual justificaba su hospitalización y eventual traslado a la UCI, donde dicho índice mostró una correlación significativa.

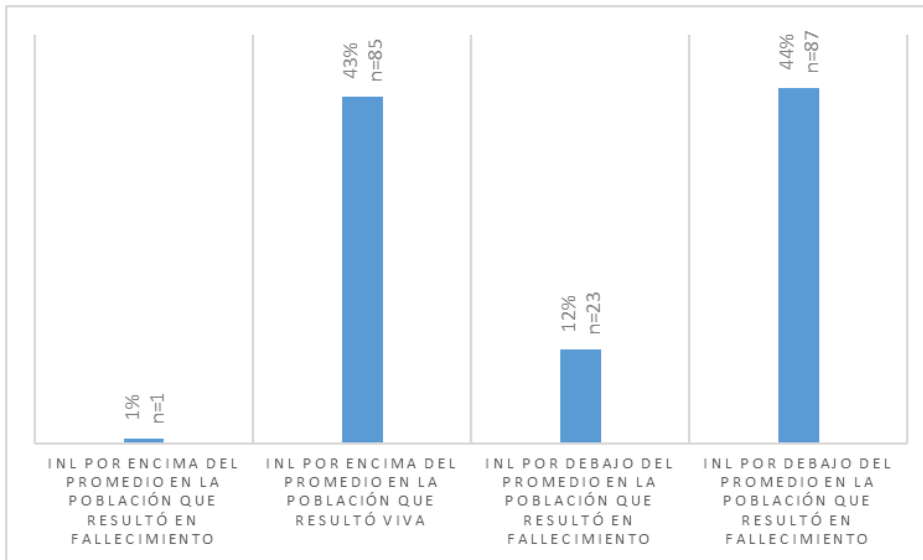
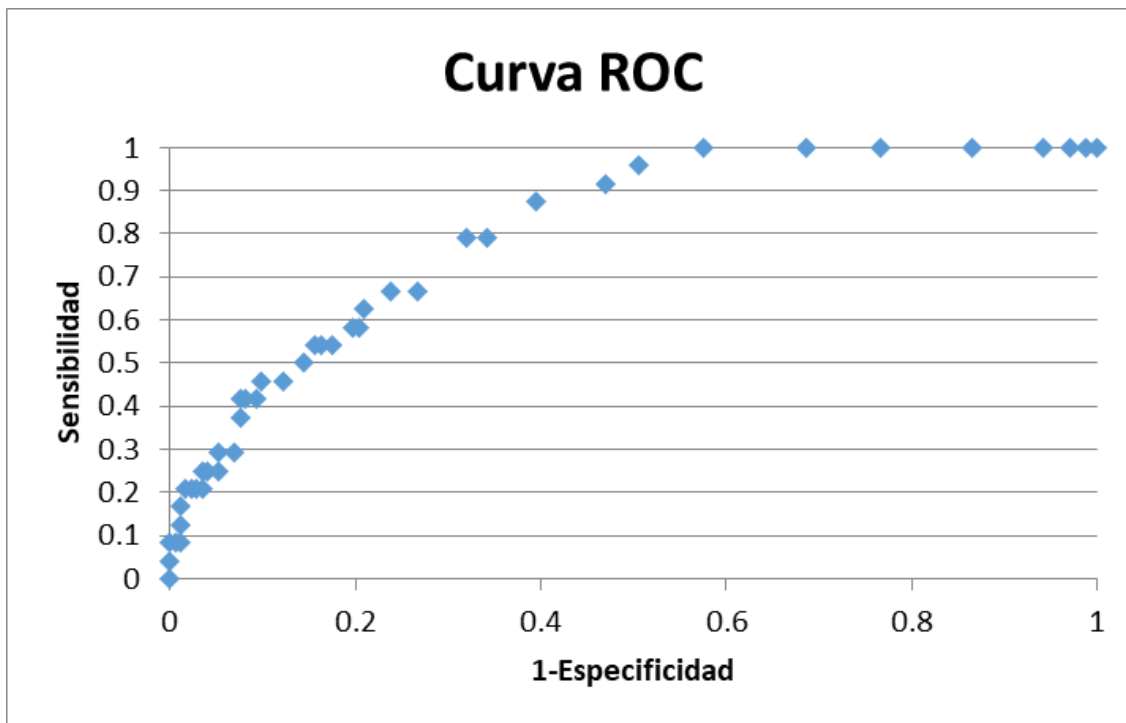


Fig. 7 Porcentaje de individuos en la UCI con un índice de NL y resultado de mortalidad.

Los resultados arrojados en esta investigación concuerdan con los datos reportados en la literatura. Según los estudios previos, se observa un predominio masculino en la población de estudio, lo cual también se refleja en esta investigación, donde la proporción de hombres es notablemente mayor. Por ejemplo, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades informó que, por cada mujer infectada, había de 1 a 2 hombres infectados. En nuestro estudio, encontramos una proporción de 1:1.6 hombres por cada mujer estudiada. En nuestro grupo de estudio, hemos realizado un análisis para determinar la capacidad predictiva de un desenlace fatal mediante una curva ROC. ^{36,75,76,82}



Área bajo la curva				
<i>Variables resultado de contraste: Índice neutrófilo/linfocito UCI</i>				
Área	Error típico	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.82	0.15	0.004	0.74	0.89

Fig. 8 Curva ROC para evaluar la sensibilidad y especificidad del índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con SARS-CoV-2 en la UCI.

En relación con los datos significativos presentados en la Figura 6, la curva exhibió un valor de 0.95 cuando el índice neutrófilos/linfocitos en la UCI excede 9.19. Los valores de edad, neutrófilos, linfocitos y el índice neutrófilos/linfocitos en urgencias demostraron ser factores independientes, lo que resalta la importancia de seguir de cerca la evolución del paciente. Estos hallazgos indican que, en nuestra población, la infección por SARS CoV-2 no sigue un patrón o comportamiento específico y que, al igual que en la literatura, se centra en mecanismos asociados a los receptores ACE2 sin contar aún con un panorama certero.

En nuestra población, somos conscientes de las limitaciones derivadas de la exclusión de otras variables en el análisis. Sin embargo, se puede mencionar un estudio realizado por Che-Morales, en el que se examinaron neumonías adquiridas en la comunidad y se estableció un umbral de índice ≤ 7.2 , que predijo desenlaces graves u hospitalizaciones. Esta observación podría indicar que nuestros resultados de la curva ROC se asemejan al mostrar una tendencia de aumento cuando el valor supera las 9 unidades, en línea con lo reportado por Reyes-Gálvez

Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos resultados se basan en la muestra específica de nuestra investigación y pueden existir variaciones en diferentes poblaciones y contextos. Similarmente, Feng-Pang y su equipo abordaron factores como la saturación parcial de oxígeno, PCR, procalcitonina y lactato deshidrogenasa, además de la edad de 50 años. Además, consideraron escalas como APACHE y el índice neutrófilos/linfocitos. Estos ejemplos respaldan la importancia de un enfoque integral para evaluar la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19.

Conclusiones

En el presente estudio, se observó que la edad promedio de los pacientes que lamentablemente fallecieron fue de 64.5 ± 16.2 años, mientras que, en el grupo de sobrevivientes, la edad promedio fue de 49.3 ± 15.9 años. El valor del área bajo la curva correspondiente al índice neutrófilos-lymfocitos fue de 0.81 (IC 0.74-0.89). Se observó que un valor de 9.19 muestra una sensibilidad del 95% para predecir un resultado fatal.

Además, el índice neutrófilo/linfocito se identificó como un factor de riesgo independiente para la mortalidad en individuos afectados por COVID-19. Estos resultados coinciden con hallazgos similares presentados en otros estudios previamente realizados y recopilados en la literatura científica.

Estudios posteriores pueden ser de utilidad reconociendo el papel del linfocito para su evaluación posterior de la inmunidad, respuesta a vacunas, en algunos casos infección viral de COVID persistente y los cambios asociados al post-COVID. Sin duda serán materia de estudio e interés para el desarrollo científico de esta infección viral y otras similares

Perspectivas a futuro.

En futuros estudios, se buscará vincular la linfopenia con el seguimiento de casos para demostrar el impacto de la vacunación. Es claro que la linfopenia puede contraindicar la vacunación con virus inactivados. Además, existe una discusión sobre la resistencia genética, donde algunos pacientes nunca desarrollan la enfermedad incluso después de la vacunación.

Otro enfoque podría ser investigar los casos de persistencia del virus en el huésped. El análisis de la fisiopatología y las enfermedades virales es un campo amplio y relevante, como se ha evidenciado en estudios como el VIH, donde la relación entre los linfocitos T4 y T8 es crucial para evaluar la progresión a SIDA o la mejora en el control de la enfermedad.

Los resultados de este estudio presentan significancia estadística para respaldar las hipótesis planteadas. Sin embargo, para mejorar la calidad de los datos, se sugiere aumentar el tamaño de la muestra, posiblemente a través de estudios multicéntricos con población mexicana. Aunque nuestro centro de tercer nivel, que se adapta al manejo de pacientes con COVID, contaba con

recursos esenciales y una baja tasa de mortalidad del 12% en casos graves y críticos, otros centros enfrentan tasas superiores al 60%.

Los signos y síntomas han sido detallados en estudios de investigación y forman la base de los criterios de gravedad definidos por la OMS y OPS. Las variantes, como la Ómicron, también han sido estudiadas en relación con la intensidad y naturaleza de los síntomas. Asimismo, la relación entre las comorbilidades y la gravedad ha sido respaldada por análisis de gran envergadura. En futuros estudios, se podría explorar qué comorbilidades están más vinculadas con la linfopenia, aunque esto requeriría una muestra más amplia y equilibrada para cada comorbilidad, idealmente en un estudio multicéntrico con población mexicana.

Nuestra base de datos incluye información sobre la vacunación de los pacientes y el tipo de vacuna administrada, lo que podría arrojar un mejor panorama sobre la relación entre la vacunación y el papel de los linfocitos en la enfermedad.

Bibliografía consultada.

1. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev. Cardiovasc Ther* [Internet]. 2016;14(5):573–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1586/14779072.2016.1154788>
2. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2014;32(12):1476–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.001>
3. Amoretti M, Amsler C, Bonomi G, Bouchta A, Bowe P, Carraro C, et al. Production and detection of cold antihydrogen atoms. *Nature* [Internet]. 2002 [citado el 26 de junio de 2023];419(6906):456–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature01096>
4. Antonioli L, Fornai M, Pellegrini C, Blandizzi C. NKG2A and COVID-19: another brick in the wall. *Cell Mol Immunol*. 17(6):672-674.
5. Ashwell JD, Lu FWM, Vacchio MS. Glucocorticoids in T Cell Development and Function. *Annu Rev Immunol*. 2000; 18(1):309-345.
6. Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj*. 2009; 77:301–8.
7. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: An emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc*

- [Internet]. 2017;65(8):1796–801. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.14894>
8. Cevlik T, Kaya O, Gul F, Turkal R, Inanc N, Direskeneli H, Ilki A, Sirikgi O, Hallar G, Cinel I. Evaluation of the diagnostic value of cell population data in sepsis in comparison to localized infection, chronic inflammation, and noninfectious inflammation cases. *J Intensive Care Medicine*. 2023;38(4):382–90.
 9. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2017;39(5):529–39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-017-0629->
 10. Che-Morales JL, Cortes-Telles A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a serum biomarker associated with community acquired pneumonia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;56(6):537–43.
 11. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol*. 146(1): 89–100.
 12. Chu Y, Milner J, Lamb M, Maryamchik E, Rigot O, Ayello J, et al. Manufacture and characterization of good manufacturing practice-compliant SARS-COV-2 cytotoxic T lymphocytes. *J Infect Dis* [Internet]. 2023;227(6):788–99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiac500>
 13. Ciccullo A, Borghetti A, Zileri Dal Verme L, Tosoni A, Lombardi F, Garcovich M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *Int J Antimicrob Agents* [Internet].

2020;56(2):106017.

Disponible

en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106017>

14. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med* [Internet]. 2020;25(5):471–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X20932640>
15. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2020; 53:25–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
16. COVID - 19 Tablero México [Internet]. COVID-19 Tablero México; [consultado el 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>.
17. Curbelo J, Rajas O, Arnalich B, Galván-Román JM, Luquero-Bueno S, Ortega-Gómez M, et al. Neutrophil count percentage and neutrophil–lymphocyte ratio as prognostic markers in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2019;55(9):472–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2019.07.002>
18. Fang Y, Tian S, Pan Y, Li W, Wang Q, Tang Y, et al. Pyroptosis: A new frontier in cancer. *Biomed Pharmacother*. 121:109595.
19. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience* [Internet]. 2016; 10:702. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2016.702>

20. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* 44 (9); 1792-1797
21. Foldes D, Hinton R, Arami S, Bain BJ. Plasmacytoid lymphocytes in SARS CoV-2 infection (Covid-19). *Am J Hematol.* 2020; 95(7):861-862.
22. Fu YJWC, Guo Y. J 3 D Printed microfluidic Coulter for blood cell analysis. *Analysis.* 2022(14):3225–33.
23. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2020;11(1):29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>
24. Girardot T, Rimmelé T, Venet F, Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis.* 22(2):295-305.
25. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020;180(10):1345–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
26. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: a nation-wide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55.
27. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [Internet]. *bioRxiv.* 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>

28. Guía COVID-19 para la atención del paciente crítico con infección por SARS-CoV-2 Colegio Mexicano de Medicina Crítica, (segunda parte). Med. crít. (Col. Mex. Med. Crít.) [revista en Internet]. 34(2): 99-124. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092020000200099&lng=es. <https://doi.org/10.35366/93964>.
29. Gurağaç A, Demirer Z. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical practice. Can Urol Assoc J [Internet]. 2016;10(3–4):141. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.3587>
30. Henson PM, Bratton DL. Antiinflammatory effects of apoptotic cells. J Clin Invest. 1 de julio de 2013; 123(7):2773-2774.
31. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet Lond Engl. 2020; 395(10223):497-506.
32. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. Emerg Infect Dis. 26(8):1839-1841.
- 33.
34. Jager C, Wever PC, Gemen E, Kusters R, Van Gageldonk-La Feber AB, Van Der Poll T. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. PLoS One. 2012;7.
35. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. Life Sci [Internet]. 2020; 254:117788. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117788>
36. Kim B-J, Cho S-H, Cho K-I, Kim H-S, Heo J-H, Cha T-J. The combined impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio and type 2 diabetic mellitus on

- significant coronary artery disease and carotid artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2016;24(2):115–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4250/jcu.2016.24.2.115>
37. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020;148(e139): e139. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268820001557>
38. Kos I, Balensiefer B, Lesan V, Kaddu-Mulindwa D, Thurner L, Christofyllakis K, et al. Increased B-cell activity with consumption of activated monocytes in severe COVID-19 patients. *Eur J Immunol* [Internet]. 2021;51(6):1449–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.202049163>
39. Kourtzelis I, Hajishengallis G, Chavakis T. Phagocytosis of Apoptotic Cells in Resolution of Inflammation. *Front Immunol*.11: 553
40. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(10):1733–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25819>
41. Leonard NRT, Vicente OM, López MVN, Frenes PS. Valor semiológico del frotis de sangre periférica en el estudio de las enfermedades virales. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. Agosto de 2016; 63(3):160-165.
42. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 92(4):424-432.
43. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis, and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>

44. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):110–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
45. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 2020;130(4):304–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.15272>
46. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. Mayo de 2020; 55:102763.
47. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* [Internet]. 2020;18(1):206. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
48. 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* [Internet]. 2020;81(1): e6–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
49. López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, Aguirre LA. Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis. *Int J Biol Sci*. 16(14): 2479 - 2489.
50. Lotfi M, Rezaei N. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences. *J Med Virol*. 3 de junio de 2020; 92(10):1864-1874.

51. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P. Neutrophil lymphocyte count ratio as an early indicator of bloodstream infection in the emergency department. *Emerg Med J*. 2015; 32:531–4.
52. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics, and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect*. 22(4-5):195-9.
53. Maroto-Vela M del C, Real Academia Nacional de Medicina de España, Piédrola-Angulo G, Real Academia Nacional de Medicina de España. Coronaviruses. *An R Acad Nac Med (Madr)* [Internet]. 2020;136(03):235–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2019.136.03.rev01>
54. Marshall Don: The coulter Principle: A history *Cytometry* 2022 101: 8-11
55. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología* [Internet]. 2016;36(4):397–403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018>
56. Masotti L, Grifoni E, Pelagalli G, Cioni E, Mattaliano C, Cioffi E, et al. Prognostic role of Interleukin-6/lymphocytes ratio in SARS-CoV2 related pneumonia. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2022;103(108435):108435. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108435>
57. Mecanismos moleculares de acción de los corticoides - Página 6 - Artículos - IntraMed [Internet]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=23157&pagina=6>

58. Qin C, Zhou L, Hu Z. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Intergovernmental Panel on Climate Change. Clin Infect Dis.* 2020; 5:1–30.
59. Ramljak D, Vukoja M, Curlin M, Vukojevic K, Barbaric M, Glamoclija U, et al. Early response of CD8+ T cells in COVID-19 patients. *J Pers Med* [Internet]. 2021;11(12):1291. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm11121291>
60. Ruiz-Bravo Alfonso, Jiménez-Valera María. SARS-CoV-2 y pandemia del síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm* [Internet]. 2020 Jun [citado 2023 Ago. 17];61(2):63-79. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942020000200001&lng=es. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>.
61. Secretaría de Salud [Internet]. México: Coronavirus (COVID-19)- Comunicado técnico diario; 2023.
62. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet.* 395(10225):683-684.
63. Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. *BMJ Case Rep* [Internet]. 27 de mayo de 2020; 13(5): e236117; 13(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276239/>
64. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 5: 33.
65. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, and outcomes in Louisiana COVID-19

- patients. Shock [Internet]. 2020;54(5):652–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000001585>
- 66.Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19; 1-3.
- 67.Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Immunity; 52(6): 910-941.
- 68.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 [Internet]. 2020;323(11):1061–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- 69.Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S. Clinical course, and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan. China Crit Care. 2020;24.
- 70.Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. J Infect Dis. 221(11):1762-1769.
- 71.Weinberg SE, Behdad A, Ji P. Atypical lymphocytes in peripheral blood of patients with COVID-19. Br J Haematol. 18 de Mayo de 2020; 190(1); 36-39.
- 72.Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2016;14(8):523–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2016.8>

73. Worldometer - Real time world statistics [Internet]. COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
74. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 12 (1).
75. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* abril de 2020; 8(4):420-422.
76. 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* [Internet]. 2020;92(11):2573–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26061>
77. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, dNLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* julio. 2020.
78. Yap JKY, Moriyama M, Iwasaki A. Inflammasomes and Pyroptosis as Therapeutic Targets for COVID-19. *J Immunol*; 205(2):307-312.
79. Yoon N-B, Son C, Um S-J. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. *Ann Lab Med* [Internet]. 2013;33(2):105–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2013.33.2.105>
80. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020;26(6):767–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.012>

81. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 96: 131- 135.
82. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 17, 533–535.
83. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10229):1054–62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
84. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course, and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395:1054–62.