

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR DE RIESGO DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON COVID-19 DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA EN EL HOSPITAL
GENERAL DE JILOTEPEC EN EL PERIODO DEL 1º JULIO 2020 AL 31 OCTUBRE 2020**

HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN “DR. SALVADOR GONZÁLEZ HERREJÓN”

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
M.C. ALEJANDRA CABRERA ORTIZ**

**DIRECTOR DE TESIS
E. EN M.I. GERARDO MOSQUEDA MARTÍNEZ**

**REVISORES:
E. EN M.I. CARMEN GARCÍA ALCALÁ
E. EN M.M. SALVADOR DÍAZ MEZA
E. EN M.I. RENE CASTREJÓN MORALES
E. EN M.I. ERNESTO HERNÁNDEZ MATUS**

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

ÍNDICE

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	6
I. Epidemiología.	7
II. Generalidades.	8
III. Características del virus.	9
IV. Factores de riesgo.	12
V. Transmisión.	12
VI. Ciclo de vida.	14
VII. Respuesta del huésped.	17
VIII. Síndrome de Liberación de Citocinas.	22
IX. Mecanismos de evasión.	24
X. Presentación clínica.	27
XI. Alteraciones en laboratorio.	29
XII. Índice neutrófilo-linfocito.	33
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	36
I. Argumentación.	36
II. Pregunta de investigación.	37
JUSTIFICACIÓN	38
HIPÓTESIS	39
I. Hipótesis nula.	39
II. Hipótesis alterna.	39
OBJETIVOS	40
I. Objetivo General.	40
II. Objetivos Específicos.	40
MÉTODO	41
I. Diseño del estudio.	41
III. Operacionalización de variables.	42
IMPLICACIONES ÉTICAS	44
RESULTADOS	45
DISCUSIÓN	52
CONCLUSIONES	54

RECOMENDACIONES	55
BIBLIOGRAFÍA	56
ANEXOS	61

RESUMEN

La respuesta inmune exagerada vista en COVID-19 es susceptible de ser medida por biomarcadores circulantes que sean representativos de esta inflamación. El índice neutrófilo-linfocito (INL) ha sido estudiado en múltiples enfermedades tanto infecciosas como no infecciosas y se trata de un método accesible y rápido que permite conocer el estado inflamatorio de los pacientes. Siendo que la inflamación misma es la responsable del desarrollo de complicaciones y mortalidad, el INL puede ser predictor del pronóstico en pacientes con COVID-19.

Objetivo: Determinar la utilidad del índice neutrófilo-linfocito como predictor de mortalidad, partiendo de las observaciones obtenidas de los pacientes con COVID-19 que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Jilotepec, en el periodo del 1° de julio 2020 al 31 de octubre 2020.

Material y Métodos: Estudio observacional, prospectivo, analítico, transversal.

Se seleccionaron pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años ingresados al área de aislados respiratorios del Hospital General de Jilotepec, con diagnóstico confirmado de enfermedad por COVID-19 por PCR tomada en el hospital y que contaron con laboratorios de biometría hemática, albúmina y lactato deshidrogenasa de ingreso al Servicio de Urgencias, que cumplieron los criterios de inclusión. Durante la hospitalización fueron registrados los pacientes requirieron ventilación mecánica y el motivo de egreso, ya fuera por mejoría o defunción. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de p menor 0.05. El análisis se llevó a cabo empleando el paquete estadístico STATA 12.

Resultados: Se estudiaron 66 pacientes ingresados al área de aislados respiratorios en Medicina Interna. Del total de la muestra, 42 eran hombres (64%), la media de edad fue de 51.65 años y la comorbilidad más frecuente fue diabetes tipo 2 en el 33.33%. La media de INL fue de 14.07 (± 11.94). La ventilación mecánica estuvo presente en el 29.6%. El 65.2% fue egresado por mejoría. El análisis univariado mostró que el INL tiene un OR 1.09 (IC 95%, 1.01-1.17, p 0.015). Se construyó una curva ROC para determinar el punto de corte que se relaciona con mayor riesgo, el cual fue de 9.667. Con este punto de corte, se encontró un OR de 12.73 (IC 95%, 2.48 – 121.23 p 0.003). Por último, se realizó una regresión de Cox para INL mayor o igual a 9.667 que arrojó un HR de 2.678 (IC95%: 1.969 – 10.67 p 0.003).

Conclusión: El índice neutrófilo-linfocito constituye un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, factor de riesgo, índice neutrófilo-linfocito, mortalidad.

ABSTRACT

Background: The exaggerated immune response seen in COVID-19 is likely to be measured by circulating biomarkers that are representative of this inflammation. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) has been studied in multiple infectious and non-infectious diseases and it is an accessible and fast method that allows knowing the inflammatory status of patients. Since inflammation itself is responsible for the development of complications and increased mortality, the NLR can be a predictor of prognosis in COVID-19 patients.

Objective: To determine the usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of mortality, based on the observations obtained from COVID-19 patients who were admitted to the Internal Medicine Service of the Hospital General de Jilotepec, in the period from July 1st, 2020 to October 31st, 2020.

Material and Methods: Observational, prospective, analytical, cross-sectional study.

Male and female patients over 18 years old admitted to the respiratory isolates area of the Hospital General de Jilotepec were selected, with a confirmed diagnosis of COVID-19 disease by PCR taken in the hospital and the baseline data of laboratory examinations at admission to the Emergency Room, who met the inclusion criteria. During hospitalization, the patients requiring mechanical ventilation, and the patients who were discharged or died, were registered. A p value less than 0.05 was considered statistically significant. The analysis was carried out using statistical package STATA12.

Results: 66 patients admitted to the respiratory isolates in Internal Medicine were studied. Of the total sample, 42 were men (64%), the mean age was 51.65 years and the most frequent comorbidity was type 2 diabetes mellitus in 33.33%. The mean NLR was 14.07 (\pm 11.94). Mechanical ventilation was present in 29.6%. 65.2% were discharged. The univariate analysis showed that the NLR has an OR 1.09 (95% CI, 1.01 – 1.17, p 0.015). A ROC was calculated to determine the cut-off point that is related to the highest risk of mortality, which was 9.667. With this cut-off point, an OR of 12.73 was found (95% CI, 2.48 – 121.23, p 0.003). Finally, a Cox regression was performed for NLR greater than or equal to 9.667, which yielded a HR of 2.678 (95% CI, 1.969 – 10.67 p 0.003).

Conclusion: The neutrophil to lymphocyte ratio is a risk factor for mortality for COVID-19 patients.

Key words: COVID-19, risk factor, neutrophil to lymphocyte ratio, mortality.

ANTECEDENTES

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), derivada del nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha provocado un aumento repentino y sustancial de hospitalizaciones por neumonía con afectación multiorgánica. Se trata de un nuevo coronavirus de la misma familia que el coronavirus del síndrome respiratorio del SARS-CoV y del Medio Oriente que se ha extendido por todo el mundo y ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a declarar una pandemia. (1)

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2, presenta síntomas similares a los de la gripe que pueden volverse graves en personas de alto riesgo. (1) La infección por SARS-CoV-2 puede tener un curso asintomático o un amplio espectro de síntomas que van desde infección del tracto respiratorio superior leve hasta cuadros de sepsis potencialmente letales. (2)

Esta enfermedad fue identificada a principios de enero de 2020 como la causa de una epidemia de neumonía que afectó a la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, desde donde se extendió rápidamente por China. Después de infectar y causar la muerte de miles de personas en China, el virus se ha extendido, llegando a prácticamente todos los continentes y el número de nuevos casos confirmados actualmente aumenta cada día. La Organización Mundial de la Salud nombró a la entidad enfermedad del coronavirus 2019 y posteriormente la declaró pandemia debido a la infectividad generalizada y la alta tasa de contagio. (1)

Aunque se ha descrito una lesión pulmonar en todas las edades, en algunas personas de alto riesgo, como los adultos mayores o las personas afectadas por comorbilidades, es más probable que el virus cause neumonía intersticial grave, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) así como falla orgánica múltiple, sepsis y choque séptico, que son responsables de las altas tasas de mortalidad. (1) Desafortunadamente, hasta la fecha, no existe una respuesta global y estándar a la pandemia y cada país se enfrenta a la crisis en función de sus propias posibilidades, experiencia e hipótesis. Por lo tanto, los criterios de pruebas diagnósticas, hospitalización y estimación de casos no se encuentran unificados, lo que dificulta el cálculo del número de personas afectadas por la epidemia. Asimismo, ante esta nueva enfermedad hasta este momento no existen escalas pronósticas validadas ni

tratamiento efectivo para combatirlo.

I. Epidemiología.

A finales de 2019, surgieron varios casos de neumonía con etiología desconocida en Wuhan, provincia de Hubei, China.(3) Los casos se extendieron rápidamente a otras provincias de China y al extranjero. En una etapa temprana, se informó que la mayoría de los pacientes tenían antecedentes de contacto con el mercado de mariscos de Wuhan. (4) Hasta el 2 de enero de 2020, se identificó a 41 casos de neumonía de etiología desconocida. Casi la mitad de estos pacientes tenían enfermedades subyacentes, particularmente enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes. (3) El 7 de enero de 2020, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades identificó un nuevo coronavirus en la muestra de hisopado faríngeo de un paciente, y posteriormente fue nombrado 2019nCoV por la Organización Mundial de la Salud.(4)

Para el 13 de enero, se registra el primer caso fuera de China de 2019nCoV, específicamente en Tailandia, de un paciente que visitó Wuhan. El 24 de enero se realizan varias publicaciones, la primera de Zhu y cols. en donde realizan un informe exhaustivo del aislamiento de un nuevo coronavirus, diferente de MERS-CoV y SARS-CoV, describiendo ensayos sensibles para detectar ARN viral en muestras clínicas (5); la segunda publicación es de Chan y cols., describiendo un estudio tipo cluster de neumonía asociado con el nuevo coronavirus que indica la transmisión de persona a persona. (6) Hasta el 30 de enero, 7,736 confirmados y 12,167 casos sospechosos habían sido reportados en China y 82 casos confirmados se detectaron en otros 18 países. (7) A medida que la situación empeoraba, en esa misma fecha la Organización Mundial de la Salud declaró el brote como una emergencia de salud pública de interés internacional. El 2 de febrero se registra en Filipinas la primera muerte por SARS-CoV-2, tratándose de un paciente chino proveniente de Wuhan. El 11 de febrero de 2020, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus renombró el virus nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). (8)

El 14 de febrero se reporta en Egipto el primer paciente con SARS-CoV2 en el continente africano, por otro lado, Francia reporta las primeras muertes del continente europeo. En cuanto al continente americano entre el 21 de enero y el 28 de febrero, fueron notificados 33 casos confirmados de COVID-19 en cuatro países:

los Estados Unidos de América (15 casos), Canadá (15 casos, incluido uno caso presumiblemente confirmado), Brasil (1 caso) y México (2 casos). Es el miércoles 11 de marzo que la OMS declara al brote de coronavirus como una pandemia. (2) Para el 1 de abril, el número de casos confirmados de COVID-19 excede un millón. Pese a las medidas implementadas a nivel mundial, para el 9 de mayo el número de casos de COVID-19 reportados es mayor a 4 millones. (2)

Al 02 de agosto de 2020, a nivel mundial se han reportado 17,660,523 casos confirmados (262,929 casos nuevos) y 680,894 defunciones (5851 nuevas defunciones, siendo la tasa de letalidad global del 3.9%. En México se han confirmado 439,046 casos y 47,746 defunciones por COVID-19. Las cinco entidades con el mayor número de casos acumulados distribuidos por entidad de residencia son la Ciudad de México, Estado de México, Tabasco, Guanajuato y Veracruz, conformando el 44.9% de todos los casos registrados en el País. Se registraron igualmente 47746 defunciones positivas a COVID-19 y 2323 defunciones sospechosas.

II. Generalidades.

Los coronavirus humanos (HCoV) se han considerado patógenos intrascendentes durante mucho tiempo, siendo el causal del "resfriado común" en personas sanas. Sin embargo, en las últimas 2 décadas, surgieron de reservorios animales, 2 HCoV altamente patógenos: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), capaces de ocasionar epidemias alrededor del mundo con morbilidad y mortalidad alarmantes. (9)

Los coronavirus pertenecen al orden Nidovirales de la familia Coronaviridae y subfamilia Coronaviridae, son virus de ARN de cadena positiva. La subfamilia Coronavirinae contiene los cuatro géneros: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gammacoronavirus*. Los coronavirus infectan aves, principalmente coronavirus *gamma* y *delta*, varias especies de mamíferos (principalmente *alfa* y *betacoronavirus*), incluidos los humanos. (10) Se han identificado seis CoV diferentes en humanos. Los primeros informes de CoV humano endémico se remontan a la década de 1960, cuando se describieron HCoV-OC43 y -229E. HCoV-NL63 y -HKU1 se descubrieron solo en 2004 y 2005, respectivamente.

Cuatro de los HCoV (HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1) son endémicos en todo el mundo y representan del 10 al 30% de las infecciones del tracto respiratorio superior en adultos. (11)

Además de estos cuatro coronavirus endémicos, han surgido dos CoV epidémicos en humanos en las últimas 2 décadas. El SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 son los tipos más graves de coronavirus que puede conducir a infecciones del tracto respiratorio inferior y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, lo que puede causar la muerte de los pacientes. (8) El primer coronavirus que causó una enfermedad grave fue el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el cual se pensó que se originó en Foshan, China, y que resultó en la pandemia de SARS- CoV 2002-2003. El segundo fue el síndrome respiratorio causado por el coronavirus en Oriente Medio (MERS), que se originó en la península arábiga en el año 2012. (2)

III. Características del virus.

El SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y espigas distintivas, que van de 9 nm a 12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona solar. (12) Mediante recombinación y variación genética, los coronavirus pueden adaptarse e infectar a nuevos huéspedes. Se cree que los murciélagos son un reservorio natural para el SARS-CoV-2, pero se ha sugerido que los humanos se infectaron con el SARS-CoV-2 a través de un huésped intermedio, como el pangolín. (13) Utilizando las secuencias del genoma de SARS-CoV-2, RaTG13 y SARS-CoV, otro estudio descubrió que el virus está más relacionado con BatCoV RaTG13, un coronavirus de murciélago que se detectó previamente en *Rhinolophus affinis* de la provincia de Yunnan, con un 96.2% de similitud de secuencia del genoma. Un tercer estudio encontró que no hay evidencia de eventos de recombinación detectados en el genoma de SARS- CoV-2 a partir de otros virus que se originan en murciélagos como BatCoV RaTG13, SARS-CoV y SARSr-CoV. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los murciélagos podrían ser el huésped original de este virus. (14)

El papel del mercado mayorista de mariscos de Wuhan en la propagación de la enfermedad no está claro. Muchos casos iniciales de COVID-19 se vincularon a este mercado, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 se transmitió de animales a humanos. (15) Sin embargo, un estudio genómico ha proporcionado evidencia de que el virus se introdujo desde otra ubicación, aún desconocida, y que el mercado contribuyó a

su rápida propagación sin descartar que la transmisión de persona a persona pudiera haberse dado con anterioridad. Grupos de familiares infectados y trabajadores médicos han apoyado y confirmado la presencia de transmisión de persona a persona. (16)

Diversos análisis por microscopía electrónica han identificado la superficie del virión, descubriendo que son estructuras organizadas por proyecciones que a su vez están constituidas por trímeros de la glicoproteína viral S (Spike). Además, se han identificado otras proyecciones cortas formadas por dímeros de las proteínas HE (Hemaglutinina-Esterasa), la cual se ha observado en algunos *Betacoronavirus*. Por su parte, la envoltura viral se encuentra reforzada por la glicoproteína de Membrana (M) que posee 3 dominios transmembranales. Otro componente estructural del virión es la proteína de Envoltura (E), una proteína de un tamaño pequeño que es altamente hidrofóbica y que se encuentra en una proporción menor que las demás. Las proteínas virales de los coronavirus se encuentran almacenadas en una membrana lipídica que es originada de la célula infectada. Internamente, la partícula viral está constituida por una proteína adicional conocida como Nucleoproteína (N), la cual se une al ARN viral en una estructura helicoidal similar a una cuerda con cuentas, protegiendo así al ARN de su degradación. (11)

La glicoproteína S es una proteína transmembrana con un peso molecular de aproximadamente 150 kDa que se encuentra en la parte externa del virus y que se encarga de fusionar al virus con la célula a infectar. Esta glicoproteína forma homotrímeros que sobresalen en la superficie viral, favoreciendo la unión de los virus de la envoltura a las células huésped por atracción con la enzima convertidora de angiotensina 2, expresada en las células del tracto respiratorio inferior. Una vez unida la glicoproteína a la célula huésped, será escindida en dos subunidades (S1 y S2) gracias a la proteasa tipo furina producida por la célula huésped. La parte S1 es responsable de determinar el rango del virus del hospedador y el tropismo celular con la composición del dominio de unión al receptor, mientras que el S2 se encarga de mediar la fusión del virus en la transmisión de las células del hospedador. (17)

La proteína N del coronavirus, está conformada por 349 a 470 aminoácidos, es una proteína fosforilada y unida al ácido ribonucleico que facilita el plegamiento apropiado de ARN genómico en la nucleocápside. (18) La nucleocápside es un componente

estructural de CoV que se localiza en el retículo endoplásmico que estructuralmente se une al material de ácido nucleico del virus. La proteína N participa en procesos relacionados con el genoma viral, el ciclo de replicación viral y la respuesta celular de las células huésped a las infecciones virales. La proteína N también está fuertemente fosforilada y se sugiere que conduce a cambios estructurales que mejoran la afinidad por el ARN viral. (17)

La proteína del coronavirus M, está conformada por 218 a 263 aminoácidos, tiene un N- terminal modificado por un O- o N-glucano y una cola terminal "C" que es hidrofílica. Es la proteína más estructurada y juega un papel en la determinación de la forma de la envoltura del virus. Esta proteína puede unirse a todas las demás proteínas estructurales. La unión con la proteína M ayuda a estabilizar la nucleocápside o proteínas N y promueve la finalización del ensamblaje viral al estabilizar el complejo N proteína-ARN, dentro del virión. (17)

El último componente es la envoltura o proteína E, que es la proteína más pequeña en la estructura del SARS-CoV, juega un papel en la producción y maduración del virus. La proteína E, tiene de 74 a 109 aminoácidos, participando en la promoción de la virulencia; por lo general, hay alrededor de 20 copias de esta proteína por virión. (17)

El genoma de los coronavirus es de tipo ARN de hebra sencilla no segmentado y de polaridad positiva (+ssARN), con un tamaño de 27 a 32 kilobases. El ARN genómico se utiliza como plantilla para traducir directamente la poliproteína 1a/1ab (pp1a/pp1ab), que codifica proteínas no estructurales que forman el complejo de replicación-transcripción en vesículas de doble membrana. Posteriormente, un conjunto anidado de ARN subgenómicos es sintetizado por el complejo de replicación-transcripción en una forma de transcripción discontinua. Estos ARN mensajeros subgenómicos poseen secuencias comunes del líder 5' y del terminal 3'. La terminación de la transcripción y la posterior adquisición de un ARN líder ocurre en las secuencias reguladoras de la transcripción, ubicadas entre los marcos de lectura abiertos (ORF). (19) El primer ORF codifica para aproximadamente 16 proteínas no estructurales, mientras que los ORF restantes codifican para proteínas accesorias y no estructurales. (11) Otros ORF en un tercio del genoma cerca del extremo 3' codifican al menos cuatro proteínas estructurales principales: la

glicoproteína Spike, membrana, envoltura y nucleocápside. (19)

La terminación de la transcripción y la posterior adquisición de un ARN líder ocurre en las secuencias reguladoras de la transcripción, ubicadas entre los marcos de lectura abiertos (ORF). (19) El primer ORF codifica para aproximadamente 16 proteínas no estructurales, mientras que los ORF restantes codifican para proteínas accesorias y no estructurales. (11) Otros ORF en un tercio del genoma cerca del extremo 3' codifican al menos cuatro proteínas estructurales principales: la glicoproteína Spike, membrana, envoltura y nucleocápside. (19)

IV. Factores de riesgo.

En cuanto a los factores de riesgo, la incidencia de la infección por SARS-CoV-2 se observa con mayor frecuencia en pacientes varones adultos con una edad mediana de entre 34 y 59 años. El SARS-CoV-2 también es más propenso a infectar a personas con comorbilidades crónicas como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y diabetes. La mayor proporción de casos graves ocurre en adultos ≥ 60 años y en aquellos con ciertas afecciones subyacentes. Los resultados adversos de COVID-19 se asociaron con comorbilidades, incluyendo hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar. (14)

En cuanto al género, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades reportó que la relación es de 1 a 2 hombres por cada mujer. Se especula que la poca susceptibilidad de las mujeres a las infecciones virales puede deberse a la protección del cromosoma X «extra» con el que cuentan en comparación con los hombres, (11) aunque se han hecho estudios para examinar los factores que influyen en la adopción de comportamientos protectores, específicamente en el contexto de las pandemias, se ha encontrado que las mujeres tienen aproximadamente un 50% más de probabilidades de practicar en actividades como lavarse las manos, usar mascarillas y evitar multitudes en comparación a los hombres, factores que contribuyen a su mayor prevalencia en estos últimos. (20)

V. Transmisión.

Los datos epidemiológicos sugieren que las gotas expulsadas durante la exposición cara a cara al hablar, toser o estornudar es el modo más común de transmisión. La exposición prolongada a una persona infectada (estar dentro de 2 metros durante al menos 15 minutos) y exposiciones más breves a personas sintomáticas (por ejemplo,

tos) están asociadas con un mayor riesgo de transmisión, mientras que las exposiciones breves a contactos asintomáticos tienen menos probabilidades de provocar transmisión. La propagación de la superficie de contacto (tocar una superficie con virus) es otro posible modo de transmisión. La transmisión también puede ocurrir a través de aerosoles (pequeñas gotas que permanecen suspendidas en el aire), pero no está claro si esta es una fuente importante de infección en humanos fuera de un entorno de laboratorio. La existencia de aerosoles en estados fisiológicos (por ejemplo, tos) o la detección de ácido nucleico en el aire no significa que las pequeñas partículas transportadas por el aire sean infecciosas. (2)

En cuanto a la transmisión por fómites, de acuerdo a un estudio, el SARS-CoV-2 fue más estable en plástico y acero inoxidable que en cobre y cartón, y se detectó un virus viable hasta 72 horas después de la inoculación en estas superficies, por lo cual parece plausible la transmisión por fómite, (21) aunque depende del tipo de superficie y del inóculo, la transmisión del virus desde superficies contaminadas es difícil de interpretar sin conocer la carga mínima de partículas que pueden iniciar el proceso infeccioso. Sin embargo, se cree que la cantidad de virus detectado en las superficies se descompone rápidamente en 48 a 72 horas. Si bien la detección de virus en las superficies refuerza el potencial de transmisión a través de fómites, las gotas que se propagan al hablar, toser o estornudar siguen siendo el principal modo de transmisión. (2)

La carga viral en el tracto respiratorio superior parece alcanzar su punto máximo en el momento del inicio de los síntomas y la eliminación del virus comienza aproximadamente de 2 a 3 días antes del inicio de los síntomas. (22) Además un estudio de Wuhan reportó que el virus fue detectado por una media de 20 días después del inicio de los síntomas, aunque su potencial de infección puede declinar 8 días posteriores al inicio de los síntomas, ya que no se lograron cultivar virus vivos. Los portadores asintomáticos y presintomáticos pueden transmitir SARS-CoV-2. (23) En cuanto a los portadores presintomáticos, se han realizado varios estudios, entre ellos uno en Singapur analizando 7 grupos con personas en contacto cercano, los cuales desarrollaron síntomas aproximadamente de 1 a 3 días después que el contacto presentara síntomas. (24) La diseminación faríngea es alta durante la primera semana de infección en el momento en el que los síntomas aún son leves,

lo que podría explicar la transmisión eficiente del SARS-CoV-2, porque las personas infectadas pueden ser infecciosas antes de darse cuenta de que están enfermas. Aunque los estudios han descrito tasas de infección asintomática, que van del 4% al 32%, no está claro si estos informes representan una infección verdaderamente asintomática por individuos que nunca desarrollan síntomas o por individuos con síntomas muy leves o por individuos asintomáticos en el tiempo de transmisión, pero que posteriormente desarrollaron síntomas. (2)

El número promedio de casos nuevos que genera un caso de coronavirus a lo largo de su periodo infeccioso en una población totalmente susceptible (R_0) se ha estimado con diferentes resultados e interpretaciones. Un estudio estimó que ese número reproductivo básico (R_0) era 2.2 (IC 95%: 1.4-3.9). (15) Sin embargo, más adelante en un análisis posterior de 12 estudios disponibles, se encontró que R_0 era de 3.28. Debido a que R_0 representa un valor promedio, también es importante considerar el papel de los “super esparcidos”, que pueden ser enormemente responsables de los brotes dentro de grandes grupos pero que no influirían en gran medida en el valor de R_0 . Durante la fase aguda de un brote o una enfermedad prepanémica, R_0 puede ser inestable. (14)

VI. Ciclo de vida.

Como la mayoría de los otros miembros de la familia de los coronavirus, el *Betacoronavirus* exhibe una alta especificidad de especie, pero los cambios genéticos sutiles pueden alterar significativamente su tropismo tisular, el rango de hospedadores afectados y su patogenicidad. (14) El rango del huésped de un virus está gobernado por múltiples interacciones moleculares, incluida la interacción del receptor. El dominio de unión al receptor de la proteína Spike del SARS-CoV-2 se mostró estructuralmente similar al del SARS-CoV, a pesar de la variación de algunos aminoácidos clave. (14) El ciclo de vida del virus con el huésped consta de los siguientes 5 pasos: fijación, penetración, biosíntesis, maduración y liberación. Una vez que los virus se unen a los receptores del huésped (fijación), ingresan a las células del huésped a través de endocitosis o por fusión de membrana (penetración). Una vez que el contenido viral se libera dentro de las células huésped, el ARN viral ingresa al núcleo para su replicación. El ARNm viral se usa para producir proteínas virales (biosíntesis). Luego, se hacen nuevas partículas virales (maduración) que serán

liberadas. (14)

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) se identificó como un receptor funcional para el SARS-CoV. El análisis estructural y funcional mostró que la proteína Spike de SARS-CoV-2 también se une a ECA2. (20) La ECA2 es una proteína de membrana de tipo I expresada en pulmón, corazón, riñón e intestino, asociada principalmente a enfermedades cardiovasculares. La ECA2 de longitud completa consta de un dominio de peptidasa N-terminal y un dominio tipo Colectrina C terminal que posee una única hélice transmembrana y un segmento intracelular de aproximadamente 40 residuos. (25) La ECA 2 regula el sistema renina-angiotensina y actúa como un activador de la angiotensina II, también conocida como angiotensina, un péptido activo que causa vasoconstricción, profibrosis, acción proinflamatoria, estimulando la secreción de aldosterona al unirse al receptor AT1. Para ingresar e infectar las células, el coronavirus debe reconocer a través de su glicoproteína de superficie y unirse a un receptor de membrana que puede ser una proteína o carbohidrato lipídico. Esto depende de la activación previa de la proteína Spike por proteasas humanas, incluida TMPRSS2. Como enzima de membrana con un dominio extracelular, ECA2 parece proporcionar la entrada del SARS-CoV-2 a las células humanas, por lo tanto, actúa como receptor del coronavirus. (26)

Después de la unión del SARS-CoV-2 a la proteína del huésped, la proteína Spike sufre una escisión por la proteasa. Se propuso como modelo una escisión de proteasa secuencial de dos pasos para activar la proteína Spike de SARS-CoV y MERS-CoV, que consiste en una escisión en el sitio S1/S2 para el cebado y una escisión para la activación en el sitio S'2, una posición adyacente a un péptido de fusión dentro de la subunidad S2. (27) Después de la escisión en el sitio S1/S2, las subunidades S1 y S2 permanecen unidas de forma no covalente y la subunidad S1 distal contribuye a la estabilización de la subunidad S2 anclada a la membrana en el estado de prefusión. (28) La escisión posterior en el sitio S'2 presumiblemente activa a la proteína Spike para la fusión de la membrana a través de cambios conformacionales irreversibles. La proteína Spike de coronavirus es inusual entre los virus porque una variedad de proteasas diferentes pueden escindirlo y activarlo. Las características únicas del SARS-CoV-2 entre los coronavirus es la existencia del sitio de escisión de furina (secuencia "RPPA") en el sitio S1/S2. El sitio S1/S2 de SARS-

CoV-2 se somete por completo a escisión durante la biosíntesis en un contraste drástico con la proteína Spike de SARS-CoV, que se incorpora al ensamblaje sin escisión. (27) Para activar un receptor de la célula huésped, el dominio de unión al receptor de S1 experimenta movimientos conformacionales en forma de bisagra que ocultan o exponen transitoriamente los determinantes de la unión al receptor. Con el fin de averiguar el potencial del SARS-CoV-2 para infectar a los humanos, se ha analizado el dominio de unión al receptor de su proteína Spike, que está en contacto con ECA2. La evidencia biofísica y estructural sugiere que la proteína Spike del SARS-CoV-2 probablemente se une al ECA2 humano con una afinidad de 10 a 20 veces mayor que el SARS-CoV. (25) Aunque el sitio S1 / S2 también es sometido a escisión por otras proteasas como la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) y la catepsina L, la expresión ubicua de furina probablemente hace que este virus sea muy patógeno. (29)

Una vez que el virus entra en la célula huésped y se desenvuelve, el genoma se transcribe y luego se traduce. La replicación y transcripción del genoma del coronavirus tiene lugar en las membranas citoplasmáticas e implican procesos coordinados de síntesis de ARN continua y discontinua que están mediados por la replicación viral, un enorme complejo proteico codificado por el gen de la replicasa de 20 kb. Se cree que el complejo de replicasa está compuesto por hasta 16 subunidades virales y varias proteínas celulares. (30) El material genómico liberado por este virus es ARNm que está listo para traducirse en proteína. En su rango de genoma, este virus se complementa con aproximadamente 14 marcos de lectura abiertos (ORF), cada uno de los cuales codifica una variedad de proteínas, tanto estructurales como no estructurales, que juegan un papel en su supervivencia y en su virulencia. En su fase de transformación, los segmentos de genes que codifican poliproteínas no estructurales son los que primero se traducen a ORF1a y ORF1b para producir dos grandes poliproteínas superpuestas, pp1a y pp1ab, contribuyendo con un evento de cambio de marco ribosómico. Las poliproteínas se complementan con enzimas proteasas, similares a papaína y una proteasa de tipo serina Mpro que están codificadas en NSP3 y NSP5. Posteriormente, se produce la escisión entre pp1a y pp1ab en proteínas no estructurales 1–11 y 1–16, respectivamente. Las proteínas no estructurales juegan un papel importante en muchos procesos en virus

y células huésped. (17)

Muchas de las proteínas no estructurales forman posteriormente el complejo de replicasa transcriptasa en vesículas de doble membrana, que son principalmente un ensamblaje de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y subunidades que contienen helicasa. El complejo transcribe las plantillas de hebra negativa subgenómica y se elaboran como plantilla para el ARN genómico. El ARN genómico sintetizado se ensambla con la proteína nucleocápside en el citoplasma para formar nucleocápsidas virales. A continuación, las proteínas subgenómicas se traducen en proteínas estructurales y accesorias como las proteínas M, S y E que posteriormente se aíslan en el retículo endoplásmico y luego se trasladan al compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi. Mientras tanto, el programa del genoma previamente replicado puede unir directamente la proteína N a la forma de nucleocápside y pasar al retículo endoplásmico-Golgi. En este compartimento, las nucleocápsidas se encontrarán con otras proteínas estructurales y formarán pequeñas vesículas en forma de billetera. Los viriones replicados se liberan de la célula a través de exocitosis para infectar otras células. (17)

VII. Respuesta del huésped.

El SARS-CoV-2 se transmite predominantemente por las gotas expulsadas durante la exposición cara a cara al hablar, toser o estornudar, aerosoles y por contacto. Se cree que la replicación viral primaria ocurre en el epitelio de la mucosa del tracto respiratorio superior (cavidad nasal y faringe), con una mayor multiplicación en el tracto respiratorio inferior y la mucosa gastrointestinal, dando lugar a una viremia leve. Algunas infecciones se controlan en este momento y permanecen asintomáticas. Otros pacientes también han presentado síntomas no respiratorios como daño hepático y cardíaco agudo, insuficiencia renal, diarrea, lo que implica afectación de múltiples órganos. La ECA2 se expresa ampliamente en la mucosa nasal, bronquios, pulmones, corazón, esófago, riñón, estómago, vejiga e íleon, y todos estos órganos humanos son vulnerables al SARS-CoV-2. (25) Debido a que ECA2 se expresa en gran medida en el lado apical de las células epiteliales pulmonares en el espacio alveolar, es probable que este virus pueda ingresar y destruirlas. Esto coincide con el hecho de que la lesión pulmonar temprana se ha observado a menudo en la vía aérea distal. (25)

La entrada del virus en la célula huésped desencadena la estimulación de la respuesta inmune del huésped, que primero será encontrada por las células del sistema inmune innato a través de las células presentadoras de antígeno. (17) Estas células incluyen a los macrófagos alveolares y las células dendríticas que son los componentes principales de la inmunidad innata en las vías respiratorias. Las células presentadoras de antígeno tienen receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que incluyen receptores de tipo Toll (TLR), receptores de tipo NOD (NLR), receptores de tipo RIG-I (RLR) y otras pequeñas moléculas libres que se encuentran en varios lugares de las células huésped, como membranas plasmáticas, membrana endosomal, lisosomas, endocitolisosomas y citosol. Reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) compuesto por ácidos nucleicos, restos de carbohidratos, glicoproteínas, lipoproteínas y otras moléculas pequeñas que se encuentran en los componentes estructurales de los virus o productos intermedios e inducen la señalización en cascada para producir efectores de células del sistema inmunológico. Cada uno de los PRR pueden inducir una respuesta biológica diferente. (17)

La inmunidad innata sirve como la primera línea de defensa antiviral y es esencial para la inmunidad a los virus. Hasta la fecha, el conocimiento de la respuesta inmune innata específica al SARS-CoV-2 es extremadamente limitado. Sin embargo, es probable que las interacciones virus-huésped que involucran al SARS-CoV-2 recapitulen muchas de las que involucran a otros coronavirus, dada la homología de secuencia compartida entre los coronavirus y los mecanismos conservados de la señalización inmune innata. (31)

Después de la entrada del virus, la célula infectada detecta la presencia de la replicación del virus a través de uno de varios receptores de reconocimiento de patrones. Estos receptores sirven como centinelas para una variedad de microorganismos dentro y fuera de la célula al comprometer físicamente distintas estructuras que se comparten entre diferentes patógenos. En el caso de la infección por virus, la detección celular de la replicación está mediada en gran medida por una familia de receptores de reconocimiento de patrones intracelulares que detectan estructuras de ARN aberrantes que a menudo se forman durante la replicación del virus, principalmente ARN monocatenario vírico (ssRNA) y ARN bicatenario (dsRNA)

a través de receptores citosólicos tipo RIG-I (RLR) y receptores extracelulares y endosomales tipo Toll (TLR). Tras la activación de los receptores de reconocimiento de patrones, las cascadas de señalización desencadenan la secreción de citocinas. El compromiso de las estructuras de ARN específicas del virus culmina en la oligomerización de estos receptores y la activación de factores de transcripción descendentes, más notablemente factores reguladores de interferón (IRF) y factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). La activación transcripcional de IRF y NF- $\kappa\beta$ da como resultado el lanzamiento de dos respuestas antivirales. La primera es la participación de las defensas antivirales celulares, que está mediada por la inducción transcripcional de interferones de tipo I y III (IFN-I e IFN-III) y la posterior regulación positiva de genes estimulados por IFN (ISG). (32) Entre estos, los interferones de tipo I/III se consideran los más importantes para la defensa antiviral, pero otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1, Interleucina-6 e Interleucina-18 también se liberan. Juntos, inducen respuestas antivirales en las células diana y potencian la respuesta inmune adaptativa. Si se presenta temprano y se localiza adecuadamente, el IFN-I puede limitar eficazmente la infección por coronavirus. (31) El segundo brazo de la respuesta antiviral implica el reclutamiento y la coordinación de subconjuntos específicos de leucocitos, que está orquestado principalmente por la secreción de quimiocinas. (31)

Las citocinas proinflamatorias son la respuesta inicial en la primera línea de defensa contra la infección por virus. Además, el IFN-I a su vez formará complejos con sus receptores, IFNAR, y posteriormente activará las vías JAK-STAT. Las quinasas JAK1 y TYK2 fosforilan aún más STAT1 y 2, seguido de su acoplamiento con IRF9, y juntas migran al núcleo para iniciar la transcripción de genes estimulados por IFN y conducir a la supresión de la replicación viral y prevenir la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, liberación excesiva de citocinas proinflamatorias como IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β y quimiocinas CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 de las células efectoras inmunes causa hiperinflamación. (17) En algunos pacientes, esta activación se vuelve tan masiva que se desarrolla una tormenta de citocinas, lo que resulta en una tendencia trombótica, falla multiorgánica, SIRA y eventualmente causa la muerte. (33)

Las células presentadoras de antígenos presentarán el antígeno de CoV a las células

T helper CD4+ por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I, y esto conduce a la liberación de IL-12 como molécula que estimula aún más la activación de las células Th1. Además de la estimulación Th1, la liberación de interleucina-12 e IFN- α , también se necesita un aumento en la expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I y la activación de las células Natural Killer para la resistencia de la replicación viral para la erradicación de las células infectadas por virus. Asimismo, inicia la producción de citocinas proinflamatorias a través de la vía de señalización NF- κ B. La IL-17 es una citocina proinflamatoria que también aumenta cuando se produce la infección por SARS-CoV-2. Estas citocinas reclutan aún más neutrófilos y monocitos al sitio de la infección y activan varias otras citocinas y quimiocinas proinflamatorias, incluidas IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β y MCP-1. (17)

En cuanto a la inmunidad celular, las células T juegan un papel fundamental en las infecciones virales: las células T CD4 proporcionan ayuda a las células B para la producción de anticuerpos y orquestan la respuesta de otras células inmunes, mientras que las células T CD8 matan las células infectadas para reducir la carga viral. Sin embargo, las respuestas de células T desreguladas pueden resultar patológicas. (31) De manera similar a las observaciones anteriores sobre la infección por SARS-CoV-1, varios informes actuales enfatizan la aparición de linfopenia con números drásticamente reducidos de células T CD4 y CD8 en casos de COVID-19 moderados y graves. La linfopenia es más evidente para las células T CD8 en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos y, aparentemente se correlaciona con la gravedad y la mortalidad de la enfermedad asociada a COVID-19. (31) Sin embargo, los pacientes con síntomas leves suelen presentar recuentos de células T normales o ligeramente más altos. La causa de la pérdida de células T periféricas en COVID-19 de moderada a grave, aunque es un fenómeno que también se observa en otras infecciones virales, sigue siendo objeto de estudio. (31) Es probable que varios mecanismos contribuyan a la reducción del número de células T en la sangre, incluidos los efectos del medio inflamatorio de las citocinas. De hecho, la linfopenia parece correlacionarse con IL-6, IL-10 y TNF- α en suero, ya que pueden inhibir la recirculación de las células T en la sangre al promover su retención en los órganos linfoides y su unión al endotelio. (31) Actualmente, se sabe poco acerca de los cambios fenotípicos y funcionales específicos de las células T asociados con

COVID-19. En la mayoría de los estudios preliminares hay informes de una mayor presencia de células T activadas caracterizadas por la expresión de HLA-DR, CD38, CD69, CD25, CD44 y Ki-67. En general, independientemente de la gravedad de la enfermedad COVID-19, las células T CD8 parecen estar más activadas que las células T CD4, un hallazgo que refleja la respuesta de las células T CD8 mayor que las células T CD4 durante el SARS-CoV-2. (31)

A continuación, la activación de las células Th1 podría estimular las células T CD8+, que son uno de los efectores de las células T que atacarán y matarán a las células infectadas con coronavirus. Al mismo tiempo, las células T CD4+ podrían estimular las respuestas inmunitarias humorales al producir anticuerpos específicos de antígeno mediante la activación de las células B. (17)

La respuesta inmune humoral es fundamental para la eliminación de virus y es una parte importante de la respuesta de memoria que previene la reinfección. El SARS-CoV-2 provoca una sólida respuesta de las células B, como lo demuestra la detección rápida y casi universal de IgM, IgG e IgA específicas del virus y los anticuerpos IgG neutralizantes en los días posteriores a la infección. La seroconversión ocurre en la mayoría de los pacientes con COVID-19 entre 7 y 14 días después del inicio de los síntomas, y los títulos de anticuerpos persisten en las semanas posteriores a la eliminación del virus. Los anticuerpos que se unen a la proteína N del SARS-CoV-2 y la glicoproteína Spike se detectan comúnmente. El dominio de unión al receptor de la glicoproteína S es altamente inmunogénico, y los anticuerpos que se unen a este dominio pueden ser potentemente neutralizantes, bloqueando las interacciones del virus con el receptor de entrada del huésped, la ECA2. (31)

La respuesta de las células B a un virus no solo sirve para proteger la infección inicial, sino también para ofrecer inmunidad extendida contra la reinfección. Después de la resolución de una infección, las células plasmáticas formadas durante la fase aguda y convaleciente continúan secretando anticuerpos, dando lugar a la memoria serológica. Las células B de memoria pueden responder rápidamente a una reinfección generando nuevas células plasmáticas de alta afinidad. La protección a largo plazo se logra mediante la inducción de células plasmáticas de larga duración y células B de memoria. (31)

VIII. Síndrome de Liberación de Citocinas.

Los niveles elevados de citocinas y quimiocinas en suero en pacientes con SARS-CoV están relacionados con el alto número de neutrófilos y monocitos en los tejidos pulmonares y la sangre periférica de los pacientes, lo que sugiere que estas células pueden desempeñar un papel en la patología pulmonar. La producción de IFN-I o IFN- α/β es la respuesta de defensa inmune natural clave contra las infecciones virales, y el IFN-I es clave para desempeñar un papel antiviral en las primeras etapas de la infección. La liberación retardada de IFN en las primeras etapas de la infección por SARS-CoV y MERS-CoV dificulta la respuesta antiviral del organismo. Posteriormente, las citocinas y quimiocinas en concentraciones elevadas atraen una cantidad importante de células inflamatorias, como neutrófilos y monocitos, lo que da como resultado una infiltración excesiva de las células inflamatorias en el tejido pulmonar y, por lo tanto, lesión pulmonar. A partir de estos estudios, parece que las respuestas de citocinas y quimiocinas desreguladas o exageradas por células infectadas con SARS-CoV o MERS-CoV podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis. (34)

Se han realizado estudios en ratones BALB/c, los cuales son infectados con SARS-CoV, y se ha visto que la gravedad de la enfermedad en ratones viejos está relacionada con la regulación positiva temprana y desproporcionadamente fuerte de las señales de genes inflamatorios relacionados con el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda. La rápida replicación de SARS-CoV en ratones BALB/c induce la liberación retardada de IFN- α/β , que se acompaña de la afluencia de muchos macrófagos mononucleares inflamatorios patógenos. (35) Los macrófagos mononucleares acumulados reciben señales de activación a través de los receptores de IFN- α/β en su superficie y producen más quimiocinas de monocitos (como CCL2, CCL7 y CCL12), lo que da lugar a una mayor acumulación de macrófagos mononucleares. Estos macrófagos mononucleares producen niveles elevados de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-6, IL1- β y óxido nítrico sintasa inducible), lo que aumenta la gravedad de la enfermedad. Además, el IFN- α/β o las citocinas proinflamatorias derivadas de macrófagos mononucleares inducen la apoptosis de las células T, lo que dificulta aún más la eliminación viral. Otra consecuencia de la rápida replicación viral y la vigorosa respuesta proinflamatoria de

citocinas/quimiocinas es la inducción de apoptosis en las células epiteliales y endoteliales del pulmón. El IFN- $\alpha\beta$ e IFN- γ inducen la infiltración de células inflamatorias a través de mecanismos que involucran al ligando Fas-Fas (FasL) o al receptor TRAIL-muerte 5 (DR5) y causan la apoptosis de las vías respiratorias y las células epiteliales alveolares. La apoptosis de las células endoteliales y las células epiteliales daña las barreras de las células epiteliales pulmonares microvasculares y alveolares causando fuga vascular y edema alveolar, lo que eventualmente conduce a hipoxia, desencadenando mayor producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Por tanto, los mediadores inflamatorios juegan un papel clave en la patogenia del SIRA. (34)

El modo inicial de reconocimiento de patrones asociados a patógenos por las células innatas tiene un impacto importante en la señalización mieloide posterior y la secreción de citocinas. Si bien los macrófagos son algo susceptibles a la infección por MERS-CoV y SARS-CoV, los datos no sugieren que estén infectados por el SARS-CoV-2, aunque un estudio informó que la ECA2 y la proteína de la nucleocápside SARS-CoV-2 se expresan en los ganglios linfáticos y macrófagos CD169 + asociados al bazo de pacientes con COVID-19 que producen IL-6. Niveles sistémicos significativamente elevados de citocinas proinflamatorias IL-6 se han informado en varias cohortes de pacientes con COVID-19 y se ha demostrado que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. El aumento de IL-6 también puede estar asociado con niveles más altos de IL-2, IL-7, IFN- γ y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), como se observa en la linfocitosis hemofagocítica secundaria. En respuesta a las infecciones virales, el sistema fagocítico mononuclear impulsa la producción de IL e IFN-I e IFN-III, lo que da como resultado la activación del inflammasoma, la inducción de respuestas de células patógenas Th1 y Th17, el reclutamiento de células inmunitarias efectoras y la patología del síndrome de liberación de citocinas. (31)

Las células linfoides innatas son células efectoras que carecen de la expresión de receptores de antígenos reorganizados (receptor de células T [TCR], receptor de células B [BCR]). La familia de células linfoides innatas se divide en dos grupos principales: las células citotóxicas Natural Killer y las células linfoides innatas auxiliares no citotóxicas, que incluyen ILC1, ILC2 e ILC3. (31) Se han realizado varios

estudios que reportan que el número disminuido de células Natural Killer en sangre periférica de pacientes con COVID-19, se asocia con mayor severidad. (36) Las células Natural Killer expresan receptores inhibidores y activadores que regulan su citotoxicidad. Por lo tanto, son capaces de inducir la lisis de células infectadas por virus que regulan positivamente las proteínas derivadas del virus, así como ligandos inducibles por estrés, que luego son reconocidos por receptores activadores de células NK, como NKp46. Además, la secreción de anticuerpos IgG1 e IgG3 durante la infección por SARS-CoV-2 puede inducir la activación de células NK CD56^{dim}CD16⁺ a través del reconocimiento del receptor Fc de anticuerpos unidos a antígenos de superficie expresados en células infectadas por viriones extracelulares como inmunocomplejos. Esta interacción podría desencadenar tanto la producción de citocinas por las células NK como la lisis de las células infectadas a través de citotoxicidad celular mediada anticuerpos. Estos hallazgos sugieren que desencadenar la activación de las células NK no solo puede contribuir a la resolución de la infección, sino que también contribuye a la tormenta de citocinas en el SIRA. (31) El receptor NKG2A aumenta en las células NK y las células T CD8 de los pacientes con COVID-19. (37) Los genes que codifican los receptores inhibidores LAG3 y TIM3 también están regulados positivamente en las células NK de los pacientes con COVID-19. Por lo tanto, el aumento de los puntos de control inmunológico en las células NK podría contribuir al escape viral. Además, los pacientes con COVID-19 tienen concentraciones plasmáticas más altas de IL-6, que se correlacionan significativamente con números más bajos de células NK. (31) El TNF- α también está regulado positivamente en el plasma de pacientes con COVID-19, y se sugiere que el TNF- α secretado por monocitos podría unirse a sus receptores en las células NK. Se sabe que el TNF- α contribuye a la diferenciación de las células NK, que incluye la regulación a la baja de NKp46, aunque hasta ahora no se ha informado de ningún efecto de TNF- α o IL-6 sobre la citotoxicidad celular mediada por células NK. (31)

IX. Mecanismos de evasión.

Esta amplia respuesta antiviral ejerce una presión selectiva sobre los virus y ha dado lugar a la evolución de innumerables contramedidas virales. Por lo tanto, la respuesta del huésped a un virus generalmente no es uniforme y las infecciones pueden causar

diferentes grados de morbilidad y mortalidad. (32) Se ha demostrado que el locus E del complejo del antígeno 6 de linfocitos (LY6E) interfiere con la fusión de membrana mediada por la proteína Spike del SARS-CoV-2. Probablemente, las proteínas de la familia transmembrana inducida por IFN (IFITM) inhiben la entrada del SARS-CoV-2, como se demostró para el SARS-CoV, aunque su acción para promover la infección también se ha descrito para otros coronavirus. (31)

En general, los virus, incluido el coronavirus, tienen varias formas de evitar el ataque de las células del sistema inmunológico para sobrevivir e infectar mejor a las células huésped. La estrategia se puede aplicar a varios procesos, tanto en el momento de la introducción como cuando ha entrado en la célula huésped. Durante el proceso de reconocimiento, este virus puede utilizar estrategias de evitación mediante la formación de vesículas dobles en el exterior de la célula. (17)

Las citocinas representan una barrera importante para la infección viral, por lo cual los coronavirus han desarrollado varios mecanismos para inhibir la inducción y la señalización de IFN-I. De hecho, los pacientes con COVID-19 grave muestran firmas de IFN-I notablemente deterioradas en comparación con los casos leves o moderados. Como suele ser el caso, existen múltiples mecanismos de evasión para los coronavirus, con factores virales que antagonizan cada paso de la vía desde la detección de Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR) y la secreción de citocinas hasta la transducción de señales de IFN. (31)

El antagonismo de la inmunidad innata mediado por los coronavirus comienza con la evasión de la detección de los Receptores de Reconocimiento de Patrones. Los virus ARN monocatenarios, como los coronavirus, forman intermedios de ARN bicatenario durante su replicación, que pueden ser detectados por el receptor tipo Toll-3 (TLR-3) en el endosoma y RIG-I, proteína 5 asociada a diferenciación de melanoma (MDA5) y proteína quinasa R (PKR) en el citosol. El ARN monocatenario también puede ser detectado por TLR7 o TLR8 y potencialmente RIG-I y PKR. Se sabe que los coronavirus evitan la activación del PRR al evitar el reconocimiento por completo o al antagonizar la acción del PRR. (32) La composición del genoma del ARN viral, incluido el SARS-CoV, que tiene un límite 5' menor que el ARN de la célula huésped, facilita que las células del sistema inmunitario reconozcan su presencia e induzcan una respuesta inmunitaria. Para evitar esto, el virus desarrolló una estrategia para

imitar la maquinaria de limitación del huésped. Esta estrategia emplea dos proteínas no estructurales, que son NSP14, que inicia la formación del casquete y, posteriormente, sigue modificando el casquete de los ARN virales mediante NSP16 para que el ARN viral parezca similar al ARN de la célula huésped y prevenir la degradación y evadir la detección de los receptores parecidos a RIG-I (RLR). (17) Finalmente, los coronavirus también codifican una endoribonucleasa, NSP15, que escinde 50 poliuridinas formadas durante la replicación viral, que de otro modo serían detectadas por MDA5. Los coronavirus han desarrollado estrategias adicionales para impedir la activación de PRR. La proteína N del SARS-CoV previene la activación de E3 ubiquitin quinasa TRIM25 de RIG-I. Asimismo, la proteína NS4a de MERS-CoV, que se une al ARN bicatenario, impide la activación de PKR e inhibe a la proteína de unión al ARN bicatenario (PACT), un activador de RLR. Además, la proteína NS4b de MERS-CoV antagoniza RNaseL, otro activador de RLR. El papel de otros PRR sigue sin estar claro. Por ejemplo, la proteasa similar a papaína (PLP) del SARS-CoV antagoniza al estimulador de genes del interferón (STING), lo que sugiere que el ADN propio también puede representar un desencadenante importante. Actualmente se desconoce hasta qué punto los homólogos de SARS-CoV-2 se superponen en estas funciones. (31)

Después de la activación, los RLR y los TLR inducen cascadas de señalización que conducen a la fosforilación de factores de transcripción, como NF- κ B y la familia de factores reguladores de interferón (IRF), lo que finalmente conduce a la transcripción de IFN y citocinas proinflamatorias. (31) El coronavirus tiene 8 proteínas capaces de esquivar el sistema inmunológico mediante el bloqueo de IFN. Nsp1 es un grupo no estructural de proteínas del SARS-CoV que puede suprimir el trabajo de IFN-I a través de la inactivación de la maquinaria de traducción del hospedador, la degradación del ARN del hospedador y la inhibición de la fosforilación de STAT1. El mecanismo podría causar que el IFN-I no induzca la replicación y diseminación de virus en una etapa temprana y lleve a una mayor gravedad de la enfermedad. (17)

Aunque ningún estudio experimental ha delineado las funciones precisas de las proteínas del SARS-CoV-2, los estudios proteómicos han demostrado interacciones entre las proteínas virales y las cascadas de señalización PRR. La proteína ORF9b de SARS CoV-2 interactúa indirectamente con la proteína antiviral de señalización

mitocondrial (MAVS) a través de su asociación con Tom70, de acuerdo con informes anteriores de que la proteína ORF9b de SARS-CoV-1 suprime la señalización de MAVS. Además, la endoribonucleasa NSP13 de SARS-CoV-2 interactúa con el intermedio de señalización de la proteína quinasa serina/treonina (TBK1), y la endoribonucleasa NSP15 está asociado con RNF41, un activador de TBK1 y el factor regulador de interferón tipo 3 (IRF3). De manera similar, se sabe que la proteína de Membrana de SARS-CoV inhibe el complejo de señalización TBK1. Otras proteínas, incluidas las PLP, N, ORF3b y ORF6 del SARS-CoV, bloquean la fosforilación y la translocación nuclear de IRF3. Las proteínas de los coronavirus también inhiben la NF- κ B. Estos incluyen para SARS-CoV-1 la proteína PLP y para MERS-CoV las proteínas ORF4b y ORF5. Finalmente, las proteínas NSP1 de SARS-CoV-1 y NSP1 de MERS-CoV inician la inhibición general de la transcripción y traducción del huésped, limitando así las defensas antivirales de forma inespecífica. (31) Para evitar la señalización de la liberación de IFN, las proteínas de los coronavirus inhiben varios pasos de la vía de transducción de señales que unen las subunidades del receptor (IFNAR1 e IFNAR2) con las proteínas STAT II que activan la transcripción. (31)

Si bien los coronavirus patógenos bloquean la señalización de IFN, pueden promover activamente otras vías inflamatorias que contribuyen a la patología. Por ejemplo, las proteínas ORF3a, ORF8b y E del SARS-CoV-1 mejoran la activación del inflamasoma, lo que conduce a la secreción de IL 1b e IL-18, que probablemente contribuyan a la inflamación patológica. De manera similar, las proteínas NSP9 y NSP10 de SARS-CoV-2 podrían inducir la producción de IL-6 e IL-8, potencialmente mediante la inhibición de NKRF, un represor endógeno de NF- κ B. En conjunto, estos procesos proinflamatorios probablemente contribuyan al síndrome de liberación de citocinas observada en los pacientes con COVID-19. (31)

X. Presentación clínica.

El período de incubación medio, que se trata del tiempo desde la exposición hasta el inicio de los síntomas, para COVID-19 es de aproximadamente 5 (2-7) días. (38) Aproximadamente el 97,5% de las personas que desarrollan síntomas lo harán dentro de los 11,5 días posteriores a la infección. (38) El intervalo mediano desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario es de 7 (3-9) días. La mediana de edad de los pacientes hospitalizados varía entre 47 y 73 años, y la mayoría de las

cohortes tienen una preponderancia masculina de aproximadamente el 60%. Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, del 74% al 86% tienen al menos 50 años. (39) Los síntomas más comunes en pacientes hospitalizados incluyen fiebre del 70 al 90%, tos seca del 60 al 86%, disnea del 53 al 80%, fatiga 38%, mialgias del 15 al 44%, náusea y vómito o diarrea del 15 al 39%, cefalea 25% y rinorrea hasta el 7%. Las alteraciones olfatorias o del gusto se han reportado del 64 al 80% y la anosmia y ageusia aisladas se presentan en el 3% de los pacientes. (2) De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la presentación clínica de la enfermedad por SARS-CoV-2 se puede dividir en 4 tipos. El primero es la enfermedad leve, que incluye a los pacientes sintomáticos, que cumplen definición operacional de caso de COVID-19, pero no presentan neumonía vírica ni hipóxica. La enfermedad moderada, la presentan aquellos pacientes que desarrollan neumonía, es decir fiebre, tos, disnea y taquipnea, pero sin signos de neumonía grave, en particular saturación mayor o igual al 90% al aire ambiente. La enfermedad grave incluye aquellos pacientes con signos clínicos de neumonía más algún dato de alarma incluyendo más de 30 respiraciones por minuto, dificultad respiratoria grave o saturación menor al 90% al aire ambiente. Por último, la enfermedad crítica, que son los pacientes que cursan con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, sepsis o choque séptico.

Aunque la mayoría los pacientes con COVID-19 solo padecen enfermedad leve (40%) o moderada (40%), aproximadamente un 15% presenta enfermedad grave que requiere oxigenoterapia, y un 5% enfermedad crítica con complicaciones tales como insuficiencia respiratoria, SIRA, septicemia, choque séptico, tromboembolias o falla orgánica múltiple, en particular lesiones renales y cardíacas agudas. La enfermedad por SARS-CoV-2 puede provocar miocarditis, miocardiopatía, arritmias ventriculares e inestabilidad hemodinámica. La enfermedad cerebrovascular aguda y la encefalitis se observan con enfermedad grave (hasta en el 8% de los pacientes). Los eventos tromboembólicos arteriales y venosos ocurren en 10 a 25% en pacientes hospitalizados con COVID-19. En la Unidad de Cuidados Intensivos, los eventos tromboembólicos arteriales y venosos pueden ocurrir en hasta el 31% al 59% de los pacientes con COVID-19. (2) Aproximadamente del 17% al 35% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 son tratados en una UCI, con mayor frecuencia debido

a insuficiencia respiratoria hipoxémica. Entre los pacientes en la UCI con COVID-19, del 29% al 91% requieren ventilación mecánica invasiva. Además de la insuficiencia respiratoria, los pacientes hospitalizados pueden desarrollar insuficiencia renal aguda (9%), disfunción hepática (19%), disfunción hemorrágica y de la coagulación (10% -25%) y shock séptico (6%). (2)

XI. Alteraciones en laboratorio.

Algunos pacientes con COVID-19 cursan con análisis de sangre anormales al momento de la admisión, como un recuento de glóbulos blancos normal o disminuido, recuento de linfocitos reducido, tiempo de protrombina prolongado, nivel aumentado de dímero D o aumento de aspartato aminotransferasa, creatinina, creatina quinasa y lactato deshidrogenasa, lo que indica anomalías de la coagulación y disfunción orgánica. (40) De estas alteraciones, se ha visto que la linfopenia (64,5%), el aumento de la proteína C reactiva (PCR) (44,3%), el aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) (28,3%) y la leucocitopenia (29,4%) fueron más frecuentes. (41)

En cuanto a la linfopenia periférica, se ha asociado con la forma más grave de COVID-19. Esta observación puede reflejar una compartimentación funcional debido al aparente reclutamiento de estas células en el tejido pulmonar infectado por virus en lugar de cualquier supresión específica mediada por virus. A pesar de las reducciones en el número total de linfocitos, existe claramente una mayor proporción de células T HLADR+ CD38+ activadas en sangre periférica. De manera similar, hay un aumento en la fracción de células CCR4+ CCR6+ Th17, un subgrupo de células T CD4+ con funciones citotóxicas similares a las caracterizadas para las células T CD8+. Como tal, estos datos primarios sugieren un papel fundamental de las células T en la modulación de la respuesta inflamatoria pulmonar relacionada con COVID-19. (18) La leucocitosis, independientemente de si representa neutrofilia, linfocitosis o ambas, se observa en una minoría de pacientes infectados por COVID-19 y parece presagiar una infección bacteriana sobre agregada. (42) No existen en la actualidad muchos datos sobre neutrofilia ya que no se han abordado ampliamente en la literatura. Los datos disponibles sugieren que la neutrofilia es una expresión de la tormenta de citocinas y el estado hiperinflamatorio que tienen un papel patogénico importante en COVID-19. Se han descrito anomalías citoplasmáticas y morfológicas nucleares, desde núcleos hiposegmentados hasta apoptosis, en granulocitos

circulantes en el momento del ingreso hospitalario, posiblemente en relación con el estado hiperinflamatorio por el síndrome de liberación de citocinas. Suelen preceder al aumento de linfocitos reactivos. La neutrofilia también puede indicar una infección bacteriana sobre agregada. (42)

La trombocitopenia es un indicador importante de enfermedad grave en pacientes con COVID-19. Esta alteración no es específica, ya que el recuento de plaquetas se utiliza mediante sistemas de puntuación y predictores de mortalidad como el Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, y la trombocitopenia es un indicador de enfermedad grave en estos sistemas. En pacientes con infección grave, la trombocitopenia se identifica hasta en el 57,7% de los pacientes, frente al 31,6% de los pacientes con síntomas de COVID-19 leves. (42)

En cuanto a las pruebas de coagulación, muestran resultados anormales relacionados con sepsis o coagulación intravascular diseminada. En pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, parece haber al menos dos procesos patológicos de coagulación separados que son importantes para producir manifestaciones clínicas. En la microcirculación del pulmón y potencialmente de otros órganos, existe una lesión vascular y endotelial directa local que produce la formación de coágulos microvasculares y angiopatía. (43) La cascada de la coagulación se activa en las infecciones virales como defensa del huésped para limitar la propagación de los patógenos. Inicialmente, se produce una respuesta de hemostasia adaptativa que se asocia con una respuesta inflamatoria sistémica. Como resultado del aumento de la actividad inflamatoria, el fibrinógeno aumenta significativamente y se produce la generación de trombina. La producción mejorada de citocinas durante la infección por virus también estimula reacciones procoagulantes adicionales, con un aumento de la expresión del factor tisular, que es un iniciador principal de la activación en la coagulación. (43) El tiempo de protrombina (TP), un ensayo utilizado para evaluar las vías de coagulación extrínseca y común, y el dímero D son indicadores útiles de pronóstico y gravedad de la enfermedad en COVID-19. Además, se ha informado que varios pacientes críticamente enfermos desarrollan coagulopatía, anticuerpos antifosfolípidos y un aumento de los episodios trombóticos arteriales y venosos como el infarto cerebral. (42)

Tanto la trombocitopenia como la elevación del dímero D pueden explicarse por la activación excesiva de la cascada de coagulación y las plaquetas. Las infecciones virales provocan la respuesta inflamatoria sistémica y provocan un desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos procoagulantes y anticoagulantes. Están involucrados múltiples mecanismos patogénicos, incluida la disfunción endotelial, la elevación del factor von Willebrand, la activación del receptor tipo Toll y la activación de la vía del factor tisular. Las plaquetas, tras el reconocimiento del antígeno, se activan e interactúan con los glóbulos blancos para facilitar la eliminación de patógenos mediante la activación de los glóbulos blancos y la formación de coágulos. Las plaquetas son mediadores clave de la inflamación y sensores de agentes infecciosos a través de la interacción de patógenos y receptores de la superficie celular o derivados del sistema inmunológico. La activación y las interacciones entre macrófagos, monocitos, células endoteliales, plaquetas y linfocitos desempeñan un papel fundamental en el efecto procoagulante de las infecciones virales. (44)

Existen otros biomarcadores que han sido útiles para identificar formas graves de COVID-19. La proteína C reactiva (PCR), que es producida por el hígado, es una proteína de fase aguda inespecífica inducida por IL-6 en el hígado y un biomarcador sensible de inflamación, infección y daño tisular. El nivel de expresión de PCR suele ser bajo, pero aumenta rápida y significativamente durante las respuestas inflamatorias agudas. (45) La elevación de la PCR aislada o en combinación con otros marcadores puede revelar infecciones bacterianas o virales. Los niveles de PCR pueden activar el complemento y potenciar la fagocitosis, eliminando así los microorganismos patógenos que invaden el organismo. Aumenta en el 75-93% de los pacientes con infección por COVID-19, particularmente en la enfermedad grave. (42)

La procalcitonina es una prohormona, un precursor de la calcitonina, una hormona que juega un papel importante en la homeostasis del calcio. Los niveles elevados de procalcitonina pueden observarse en la sepsis y están particularmente asociados con shock séptico y disfunción orgánica. En la presentación inicial, la mayoría de los pacientes con COVID-19 tienen niveles de procalcitonina en el rango normal. Como era de esperar, los pacientes con infección grave por COVID-19 que necesitan tratamiento en una UCI tienen con frecuencia una elevación marcada de la

calcitonina. (42)

La ferritina es un mediador clave de la desregulación inmunológica, especialmente en casos de hiperferritinemia extrema, a través de efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos, lo que contribuye a la tormenta de citocinas. (46) Se ha encontrado que un nivel más alto de ferritina sérica se asoció de forma independiente con SIRA, mortalidad y COVID-19 grave. Esto puede llevar a la noción de la presencia de linfocitosis hemofagocítica secundaria en COVID-19, siendo esta condición de hiperinflamación caracterizada por una tormenta de citocinas que causa una falla multiorgánica fatal. Esta afección se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales, lo que podría llevar a una hipótesis de que el SARS-CoV-2 induzca este síndrome hiperinflamatorio. (45)

La DHL es una enzima glucolítica citoplasmática que se encuentra en casi todos los tejidos. Su elevación generalmente indica daño tisular. El aumento de la DHL fue un hallazgo común en pacientes infectados con MERS-CoV, H7N9 y H5N1. Se informó que era un factor independiente de mortalidad para pacientes con síndrome respiratorio agudo severo e infección por H1N1. También fue uno de los biomarcadores más fuertemente asociados con la mortalidad por SIRA. Aunque el virus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 humana en el pulmón, lo que explica por qué los pulmones son los primeros órganos afectados, pero a medida que avanza la enfermedad, en pacientes graves se pueden encontrar diversas anomalías en las citocinas y disfunción de múltiples órganos, lo que indica daño sistémico en los órganos, causado por la activación excesiva del sistema inmunológico. (47) Como era de esperar, la elevación de la DHL es común en pacientes con COVID-19 en el entorno de la UCI e indica un mal pronóstico. (42) La alanina aminotransferasa (ALT), que es una enzima producida por los hepatocitos, está presente en niveles elevados en pacientes con enfermedad hepática. Como muchos otros marcadores bioquímicos, está presente en un nivel elevado en pacientes con COVID-19 con enfermedad grave y, como tal, puede ser útil para monitorear en pacientes ingresados en la UCI. La bilirrubina, que forma parte de la vía catabólica del hem en los vertebrados, se produce en los hepatocitos. El aumento de la bilirrubina sérica se identifica en una serie de trastornos que involucran el hígado y el aparato biliar y se ha demostrado que los niveles aumentados de

bilirrubina total distinguen entre los pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI de aquellos con una enfermedad menos grave. (42)

La creatinina sérica es un índice útil de la función renal. Se produce a una tasa constante como producto del metabolismo de las proteínas en el hígado y la excreción por el riñón, y niveles elevados pueden indicar una tasa de filtración glomerular disminuida. El aumento de creatinina se identifica con mayor frecuencia en pacientes con COVID-19 con enfermedad grave en comparación con aquellos con características más leves, y los pacientes con aumentos combinados de nitrógeno ureico en sangre y creatinina tuvieron una mayor frecuencia de resultados desfavorables. (42)

XII. Índice neutrófilo-linfocito.

La inflamación es causada por enfermedades infecciosas y la evidencia creciente respalda su papel significativo en la progresión de varias neumonías víricas, incluido COVID-19. Las respuestas inflamatorias graves contribuyen a una respuesta inmune adaptativa débil, lo que resulta en un desequilibrio de la respuesta inmune. Por lo tanto, los biomarcadores circulantes que pueden representar inflamación y estado inmunológico son predictores potenciales para el pronóstico de los pacientes con COVID-19. (48)

La gravedad de COVID-19 es más probable con niveles más altos de inflamación al ingreso. En la actualidad, el panel de detección de hiperinflamación incluye principalmente un grupo de marcadores inflamatorios con niveles elevados de D-Dímeros, ferritinemia e IL-6 sérica que no están disponibles en todos los laboratorios, a diferencia de la prueba de biometría hemática. (49)

El índice de neutrófilo-linfocito (INL) es un biomarcador simple de inflamación que se puede medir durante una biometría hemática de rutina. Se ha informado que el INL, que se calcula fácilmente a partir de un análisis de sangre de rutina dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos por el recuento absoluto de linfocitos, tiene un gran valor para indicar el estado inflamatorio general de un paciente. El aumento de INL es un factor de riesgo de mortalidad no solo en enfermedades infecciosas sino también en malignidad y enfermedades cardiovasculares. (50) Se ha demostrado que el índice neutrófilo-linfocito es un método simple e independiente para evaluar la inflamación sistémica. Los neutrófilos juegan un papel central en la respuesta inmune

innata, lo que resulta en una falla orgánica múltiple y la letalidad de los pacientes con enfermedades graves. Por el contrario, los linfocitos juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, un INL alto indica un desequilibrio de la respuesta inflamatoria y puede ser un marcador sustituto de la gravedad de la enfermedad en enfermedades infecciosas, como la sepsis y la bacteriemia. (51)

Se han conducido varios estudios con respecto al índice neutrófilo-linfocito en enfermedad por SARS-CoV-2. Uno incluyó 245 pacientes con COVID-19 y demostró que había un 8% mayor de riesgo de mortalidad intrahospitalaria por cada unidad de aumento en la INL. En comparación con los pacientes en el tercil más bajo, el INL de los pacientes en el tercil más alto tuvo un riesgo de muerte 15 veces mayor. (50)

Otro estudio con 61 pacientes conducido en Beijing se identificó el índice neutrófilo-linfocito como un factor de riesgo independiente de enfermedad crítica en pacientes con infección por COVID-19. Se encontró que el NLR es un factor predictivo en las primeras etapas de los pacientes infectados con COVID-19 que probablemente desarrollen una enfermedad crítica, estableciendo como punto de corte un $INL \geq 3,13$. (52) Asimismo, Kong, M., et al., demostraron en 210 pacientes que el INL es un predictor temprano de severidad en la enfermedad por SARS-CoV-2. (53)

Existe más evidencia del índice neutrófilo-linfocito con relación no sólo a severidad, si no a mortalidad en estudios realizados en Wuhan, China. Yan, X., et al, demostraron que hubo una asociación entre INL y los resultados clínicos en pacientes con COVID-19. Después de la infección por SARS-CoV-2, la mayoría de los pacientes presentó linfopenia y niveles elevados de biomarcadores relacionados con la infección, además se encontró un aumento de INL, en los no sobrevivientes con COVID-19 en comparación con los supervivientes. (51)

En el continente americano se han conducido sólo algunos estudios con respecto al índice neutrófilo-linfocito. Uno de ellos realizado por Tatum, D. et al, en Nueva Orleans, incluyendo a 125 pacientes con COVID-19 encontrando el INL como factor independiente de mortalidad y riesgo de intubación endotraqueal. (54)

El índice neutrófilo-linfocito se ha estudiado en múltiples enfermedades tanto infecciosas como no infecciosas. Es un método rápido y poco costoso que puede permitir determinar el pronóstico de los pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2, comparado con otros marcadores pronósticos que no son accesibles en todas las

unidades hospitalarias. Además, su aplicación temprana puede ser beneficiosa para la clasificación de pacientes y como predictor de mortalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

I. **Argumentación.**

A finales de 2019, se registraron en China casos de neumonía de presentación atípica de etiología desconocida, que se extendieron de manera rápida en otras provincias de China y al extranjero. Fue identificado el 7 de enero de 2020 un nuevo coronavirus secundario al nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, nombrado SARS-CoV-2. El 20 de enero del 2020, ante el creciente número de casos de COVID-19 a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud declaró el brote como la emergencia de salud pública de interés internacional.

Esta nueva enfermedad ha provocado un aumento repentino y sustancial de hospitalizaciones por neumonía atípica, siendo este virus uno de los tipos más graves, que puede conducir a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, falla orgánica múltiple, sepsis y choque séptico, principalmente en la población con factores de riesgo a saber: personas mayores de 60 años, con comorbilidades crónicas como diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad y patología pulmonar entre otras. Si bien la enfermedad por COVID-19 tiene manifestaciones clínicas diversas, se distinguen 4 tipos clínicos que incluyen 1) enfermedad leve, con pacientes sintomáticos sin datos de neumonía; 2) enfermedad moderada, en aquellos pacientes que cursan con cuadro clínico de neumonía, sin embargo, mantienen saturación de oxígeno al aire ambiente mayor al 90% y sin datos de neumonía grave; 3) enfermedad grave, se incluyen en esta definición pacientes con neumonía que cumplen con datos de alarma, es decir, más de 30 respiraciones por minuto, dificultad respiratoria o saturación menor al 90% al aire ambiente, y; 4) enfermedad crítica, cumpliendo con definición los pacientes que cursan con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, sepsis o choque séptico.

Si bien el conocimiento de la respuesta inmune específica al SARS-CoV-2 es extremadamente limitado, es probable que las interacciones virus-huésped que involucran al SARS-CoV-2 recapitulen muchas de las que involucran a otros coronavirus, por lo cual se han propuesto varias teorías, que describen los múltiples procesos que implican citocinas proinflamatorias, que probablemente contribuyen al síndrome de liberación de citocinas observada en los pacientes con COVID-19,

siendo esta inflamación patológica un elemento clave para el desarrollo de complicaciones como el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y, eventualmente, la muerte.

Se han estudiado varios biomarcadores para identificar formas graves de COVID-19, inclusive para valorar pronóstico y mortalidad, entre ellas la proteína C reactiva, Dímero-D, ferritina e incluso determinaciones de citocinas como IL-6. Sin embargo, estas pruebas son costosas y no son accesibles en todas las unidades hospitalarias. Es entonces, como la inflamación es causada por enfermedades infecciosas y la evidencia creciente respalda su papel significativo en la progresión de varias neumonías de etiología tanto bacteriana como vírica. La respuesta inmune exagerada vista en COVID-19 es susceptible de ser medida por biomarcadores circulantes que sean representativos de esta inflamación, siendo que la inflamación misma es la responsable del desarrollo de complicaciones y mortalidad, los biomarcadores circulantes son potenciales predictores del pronóstico de estos pacientes.

Considerando lo anterior, hay que señalar que el índice neutrófilo-linfocito ha sido estudiado en múltiples enfermedades tanto infecciosas como no infecciosas, entre ellas, malignidad, síndrome isquémico coronario agudo y hemorragia intracerebral. Se trata de un método rápido, más accesible en las unidades, poco costoso y fácil de calcular, dividiendo el valor absoluto de neutrófilos entre el valor absoluto de linfocitos, y permite conocer el estado inflamatorio de los pacientes y cuya aplicación al ingreso hospitalario puede utilizarse para la clasificación de pacientes, así como un predictor de mortalidad.

II. Pregunta de investigación.

¿El índice Neutrófilo-Linfocito es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 del Servicio de Medicina Interna en el Hospital General de Jilotepec en el periodo del 1º julio 2020 al 31 octubre 2020?

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por COVID-19 ha sido un reto para el sistema de salud a nivel nacional, por el aumento repentino de hospitalizaciones, el conocimiento limitado de la nueva enfermedad, la gran cantidad de pacientes con comorbilidades en el país y la falta de biomarcadores accesibles para la gran demanda de atención médica, capaces de permitir la valoración de la gravedad de la enfermedad, así como para determinar un pronóstico en los pacientes hospitalizados portadores de SARS-CoV-2.

Si bien existen pruebas que permiten establecer mortalidad y pronóstico en COVID-19, entre las que se encuentran principalmente: Dímero D, ferritina, proteína C reactiva e IL-6; en la mayor parte de las unidades hospitalarias no se cuenta con el recurso para su determinación. Lo que hace imperativo investigar sobre otros biomarcadores circulantes que sean representativos del estado inflamatorio de los pacientes, poco costosos y fáciles de calcular, que puedan utilizarse como predictores de mortalidad e inclusive clasificar gravedad de la enfermedad ya que al momento no se cuenta con algún tratamiento estandarizado para COVID-19. El índice neutrófilo-linfocito es un cálculo sencillo, disponible en todas las unidades hospitalarias, ya que se requiere un análisis de rutina de biometría hemática para su determinación, que puede ser de utilidad para la estratificación del riesgo de complicaciones y ser un predictor de mortalidad en los pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2.

HIPÓTESIS

El índice Neutrófilo-Linfocito es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 del Servicio de Medicina Interna en el Hospital General de Jilotepec en el periodo del 1º julio 2020 al 31 octubre 2020.

I. Hipótesis nula.

El índice Neutrófilo-Linfocito no es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 del Servicio de Medicina Interna en el Hospital General de Jilotepec en el periodo del 1º julio 2020 al 31 octubre 2020.

II. Hipótesis alterna.

El índice Neutrófilo-Linfocito es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 del Servicio de Medicina Interna en el Hospital General de Jilotepec en el periodo del 1º julio 2020 al 31 octubre 2020.

OBJETIVOS

I. **Objetivo General.**

Determinar si el Índice Neutrófilo-Linfocito es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19.

II. **Objetivos Específicos.**

- Establecer el punto de corte del Índice Neutrófilo-Linfocito para mortalidad en pacientes con COVID-19.
- Conocer la comorbilidad más frecuente en los pacientes con COVID-19.
- Conocer el estado nutricional de acuerdo a índice de masa corporal de los pacientes con COVID-19.

MÉTODO

I. Diseño del estudio.

Estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico.

Se incluyeron todos los expedientes de pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años ingresados al área de aislados respiratorios del Hospital General de Jilotepec, durante el periodo comprendido entre el 1º julio 2020 y el 31 octubre 2020, con diagnóstico confirmado de enfermedad por COVID-19 por PCR tomada en el hospital y que contaron con laboratorios de biometría hemática, albúmina y DHL de ingreso al Servicio de Urgencias. No se incluyeron pacientes que cursaban embarazo, tenían enfermedad por COVID-19 leve, padecían enfermedad hematológica crónica previa, ni pacientes con antecedentes de infección por VIH. Se eliminaron los registros para quienes solicitaron Egreso Voluntario, y quienes se trasladaron a otra unidad hospitalaria.

Para cada uno de los pacientes observados, se determinó el Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) y se dio seguimiento a su evolución durante la hospitalización hasta el desenlace de la misma. A su ingreso, se recolectaron en la ficha de registro, incluyendo los datos generales tales como: género, edad, comorbilidades, tabaquismo activo, índice de masa corporal, índice neutrófilo-linfocito y fecha de inicio de los síntomas de COVID-19. En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos.

Durante la hospitalización se registró si los pacientes requirieron ventilación mecánica, los días de estancia hospitalaria y el motivo de egreso, ya fuera por mejoría o defunción, en una ficha de registro de datos, disponible en el Anexo A. El cálculo del INL se obtuvo mediante la división del recuento total de neutrófilos (numerador) entre el número total de linfocitos (denominador).

II. Análisis estadístico

Las variables demográficas se presentan en tablas, resumidas en media y desviación estándar para variables cuantitativas y en frecuencias y porcentajes para las cualitativas. A continuación, se dividió la muestra en dos grupos (por resultado al egreso, defunción vs mejoría), se usó t de student para variables numéricas siempre y cuando la distribución fue normal medida por histograma. En tanto que,

para variables categóricas, se usó Chi cuadrada para distribución normal. Se consideró diferencia estadísticamente significativa una p menor o igual a 0.05. Finalmente se realizó un análisis univariado y multivariado con el modelo de Regresión de Cox, mediante el cual se calculó el hazard ratio, que trata de comparar el resultado de una variable dicotómica entre el grupo de observación con el de control, tomando en cuenta el tiempo que toma hasta que el suceso se produce. El análisis se llevó a cabo empleando el paquete estadístico STATA 12.

III. Operacionalización de variables.

Tabla 1. Tabla de operacionalización de variables.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento.	Edad en años registrados al ingreso a Medicina Interna	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina	Sexo del paciente registrado al ingreso a Medicina Interna	Cualitativa nominal	Masculino (1) Femenino (2)
Índice Neutrófilo-Linfocito	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos.	Relación neutrófilo-linfocito sérico	Cuantitativa discreta	Escalar
Estancia hospitalaria	Días que permanecen los pacientes internados en el hospital	Número de días que permanecieron en hospitalización los pacientes de la muestra	Cuantitativa continua	Días

Continuación Tabla 1				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
Ventilación mecánica invasiva	Soporte avanzado de la respiración mediante intubación endotraqueal que sustituye temporalmente la ventilación	Pacientes que requirieron intubación orotraqueal	Cualitativa nominal	Si (1) No (0)
Motivo de Egreso	Proceso médico y administrativo por el cual un paciente es dado de alta	Pacientes que salieron de hospitalización de Medicina Interna	Cualitativa nominal	Mejoría (1) Mortalidad (2)

Fuente: Elaboración propia.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Debido a que se trata de un estudio observacional, donde no se realizan intervenciones, no requiere de consentimiento informado. Se realiza el estudio de acuerdo a lo estipulado en el capítulo único del título quinto de la Ley General de Salud del 2014 sobre investigación para la salud.

De acuerdo a lo establecido en la NOM-004-SSA-12 se mantendrá la confidencialidad en el manejo del Expediente Clínico. Únicamente los investigadores tendrán acceso a los datos obtenidos. Los nombres de los pacientes serán sustituidos por números.

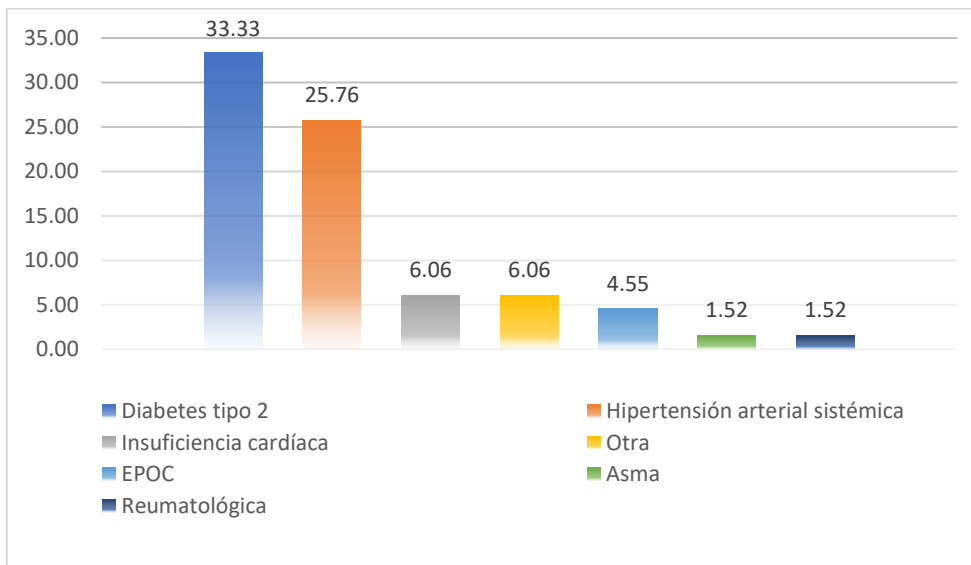
El presente estudio se realizó conforme a lo estipulado como requisitos para la investigación en seres humanos en la última versión de la declaración de Helsinki, en los acuerdos de Fortaleza, Brasil 2013, las pautas CIOMS OMS, las buenas prácticas clínicas y el informe Belmont.

La aplicación de la ficha de recolección de datos para este estudio se llevó a cabo en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General Jilotepec, para reservar la total confidencialidad de los pacientes, su nombre fue sustituido por un número de identificación, ningún nombre se asoció a ningún dato que se recabó para esta investigación.

RESULTADOS

Se estudiaron 66 pacientes de 75 que se ingresaron al área de aislados respiratorios en Medicina Interna, debido a que se excluyó a una paciente cursando con embarazo, y se eliminó a 4 pacientes con traslado a otra unidad hospitalaria y 4 pacientes que solicitaron egreso voluntario. Del total de los pacientes, 42 eran hombres (64%), presentándose 1.75 casos ingresados por COVID-19 en hombres por 1 caso ingresado del sexo femenino. La media de edad fue de 51.65 años y la media para índice de masa corporal fue de 28.95. Asimismo, el 19.7% de los pacientes contaban con antecedente de tabaquismo y la comorbilidad más frecuente fue diabetes tipo 2 en el 33.33% de los pacientes, como se muestra en el gráfico 1. La media de días de inicio de síntomas al ingreso a urgencias fue de 8.55 días y la mediana de saturación de oxígeno por oximetría de pulso al ingreso fue de 80%, con un rango entre 30 y 90%. La media de Índice Neutrófilo-Linfocito fue de 14.07 (± 11.94). La ventilación mecánica estuvo presente en el 29.6%. El 65.2% fue egresado por mejoría. Las variables demográficas se observan en la Tabla 1.

Gráfico 1. Frecuencia de comorbilidades de los casos estudiados de pacientes ingresados al área de aislados respiratorios del Hospital General de Jilotepec, durante el periodo comprendido entre el 1º julio 2020 y el 31 octubre 2020.



Fuente: Base de datos desarrollada para el estudio.

Tabla 1. Características demográficas de los casos estudiados de pacientes ingresados al área de aislados respiratorios del Hospital General de Jilotepec, durante el periodo comprendido entre el 1º julio 2020 y el 31 octubre 2020.

Variable	Media (DE)	Frecuencia (%)
Sexo		
Hombre		42 (63.6)
Edad en años	51.65 (± 15.65)	
IMC	28.95 (± 5.13)	
Tabaquismo		13 (19.7)
Comorbilidades		
Diabetes tipo 2		22 (33.33)
Hipertensión arterial sistémica		17 (25.76)
Insuficiencia cardíaca		4 (6.06)
EPOC		3 (4.55)
Asma		1 (1.52)
Reumatológica		1 (1.52)
Otras		4 (6.06)
Días de inicio de síntomas	8.55 (± 4.03)	
Saturación de oxígeno	72.8 (± 15.8)	
Laboratorio		
INL	14.07 (± 11.94)	
Albúmina	2.8 (± 0.587)	
DHL	499.58 (± 253.2)	
Días de estancia	11.48 (± 15.18)	
Ventilación mecánica		24 (29.6)
Motivo de egreso		
Mejoría		43 (65.2)
Defunción		23 (34.8)
± desviación estándar; IMC índice de masa corporal; EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica; INL índice neutrófilo linfocito; DHL deshidrogenasa láctica		

Fuente: Base de datos desarrollada para el estudio.

La muestra original se separó en 2 grupos: por mejoría y defunción para buscar diferencias entre las variables demográficas como puede observarse en la Tabla 2.

De las variables estudiadas, 4 presentaron significancia estadística: el índice neutrófilo-linfocito, la saturación de oxígeno al ingreso, deshidrogenasa láctica y el requerimiento de ventilación mecánica.

El índice neutrófilo-linfocito tuvo una media de 10.91(\pm 10.62) versus 19.97 (\pm 12.23) para el grupo de mejoría y defunción respectivamente, con una p significativa de 0.000. La saturación de oxígeno por oximetría de pulso al ingreso para el grupo de mejoría con media de 78.86 (\pm 9.86) en tanto que para el grupo de defunción se obtuvo una media de 61.47 (\pm 18.62), resultando en una p significativa de 0.003. La determinación de deshidrogenasa láctica con media de 391.9 (\pm 164.42) versus 557.39 (\pm 345.19), entre grupo de mejoría y defunción, obteniendo p significativa 0.007. Por último, el requerimiento de ventilación mecánica tuvo igualmente significancia estadística con p de 0.000, con una frecuencia para el grupo de mejoría de 4 (9.3%) y para el de defunción 20 (86.95%).

Tabla 2. Grupos divididos por resultado al egreso de pacientes ingresados al área de aislados respiratorios del Hospital General de Jilotepec, durante el periodo comprendido entre el 1º julio 2020 y el 31 octubre 2020.

Variable	Mejoría	Defunción	Valor de P
Sexo			
Hombre*	25 (58.13%)	17 (73.91%)	0.204
Edad en años&	50.20 (±15.36)	57.04 (±11.41)	0.1362
IMC&	28.90 (±5.07)	29.05 (±5.37)	0.7239
Tabaquismo*	8 (18.6%)	6 (26.08%)	0.479
Comorbilidades			
Diabetes tipo 2*	13 (30.23%)	9 (39.13%)	0.465
Hipertensión arterial sistémica*	11 (25.58%)	6 (26.08%)	0.964
Insuficiencia cardíaca*	3 (6.97%)	1 (4.34%)	0.67
EPOC*	3 (6.97%)	0	0.195
Asma*	1 (2.32%)	0	0.461
Reumatológica*	0	1 (4.34%)	0.168
Otras*	4 (9.30%)	0	0.131
Días de inicio de síntomas&	8.58 (±4.12)	8.47 (±3.96)	0.864
Saturación de oxígeno**	78.86 (±9.86)	61.47 (±18.62)	0.0003
Laboratorio			
INL**	10.91 (±10.62)	19.97 (±12.23)	0.0000
Albúmina&	2.95 (±0.58)	2.53 (±0.503)	0.4695
DHL**	391.907 (±164.42)	557.39 (±345.19)	0.0073
Días de estancia**	13.16 (±2.76)	8.34 (±1.28)	0.4333
Ventilación mecánica*	4 (9.30%)	20 (86.95%)	0.0000

* chi cuadrada; & t de student; ** Wilcoxon

Fuente: Base de datos desarrollada para el estudio.

El análisis univariado mostró que el índice neutrófilo-linfocito tiene un OR 1.09 (IC 95%, 1.01-1.17, p 0.015), lo que significa que no hay un incremento en el riesgo de muerte. En cuanto a la DHL presentó un OR 1.003, (IC 95%, 1.00-1.006, p 0.027) indicando igualmente no haber un incremento en la mortalidad.

Por otro lado, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva mostró un OR 46.25 (IC 95%, 8.82-269.85, p 0.000) lo que significa que es esta la característica que mejor se asocia con mortalidad.

Tabla 3. Regresión logística univariada entre las variables basales y el egreso por defunción de pacientes ingresados al área de aislados respiratorios del Hospital General de Jilotepec, durante el periodo comprendido entre el 1º julio 2020 y el 31 octubre 2020.

Variable	OR	IC 95%	p
INL	1.09	1.01 - 1.17	0.015
Saturación de oxígeno	0.921	0.88 - 0.96	0.000
DHL	1.003	1.00 - 1.006	0.027
Ventilación mecánica	46.25	8.82-269.85	0.000

Fuente: Base de datos desarrollada para el estudio.

Se realizó un análisis secundario mediante análisis multivariado para las variables que resultaron con significancia estadística, como se observa en la Tabla 4. Con estos datos se encontró que el HR para el Índice Neutrófilo-Linfocito fue de 1.005 (IC 95%, 0.982-1.02, p 0.671) para saturación de oxígeno al ingreso a urgencias HR 0.956 (IC 95% 0.932-0.98, p 0.001), para DHL HR 1.001 (IC 95% 0.999-1.002, p 0.091) y para ventilación mecánica HR 1.837 (IC 95% 1.802-21.887), p 0.000).

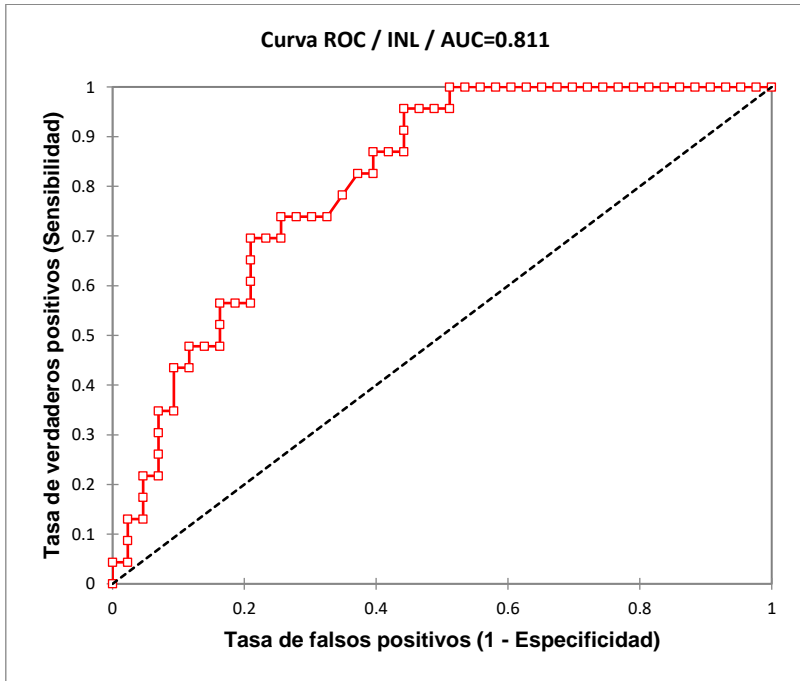
Tabla 4. Regresión logística multivariada entre las variables basales y el egreso por defunción de pacientes ingresados al área de aislados respiratorios del Hospital General de Jilotepec, durante el periodo comprendido entre el 1º julio 2020 y el 31 octubre 2020.

Variable	HR	IC 95%	p
INL	1.005	0.982-1.02	0.671
Saturación de oxígeno	0.956	0.932-0.98	0.001
DHL	1.001	0.999-1.002	0.091
Ventilación mecánica	1.837	1.802-21.887	0.000

Fuente: Base de datos desarrollada para el estudio.

Para la variable de INL se construyó una curva ROC para determinar el punto de corte que se relaciona con mayor riesgo. En este caso, ese punto de corte resulta en 9.667. Este resultado se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Curva ROC para determinar el punto de corte del INL= 9.667. El área bajo la curva es AUC=0.811



Fuente: Base de datos desarrollada para el estudio.

Asimismo, mediante la tabla de contingencia 2x2 se buscó asociación entre las variables categóricas y el resultado de mortalidad. En cuanto a la variable sexo se obtuvo un OR de 2.34 (IC 95%, 0.693 - 8.666) con p 0.12, por lo cual se puede afirmar que el sexo no se asocia con mortalidad ya que la p no fue significativa y el intervalo de confianza atraviesa la unidad. En el análisis de la variable tabaquismo se encontró un OR de 1.375 (IC 95%, 0.334 - 5.339) con p 0.603, es decir, tampoco se asocia a incremento en la mortalidad.

La última variable categórica analizada en la tabla de contingencia 2x2 fue el INL con punto de corte en 9.667, en donde se encontró un OR de 12.73 (IC 95%, 2.48 – 121.23) con p 0.003. Si bien con este resultado se considera al INL como factor de riesgo para mortalidad, el intervalo de confianza es amplio. Estos resultados pueden observarse en la tabla 5.

Tabla 5. Variables categóricas analizadas mediante tabla de contingencia de pacientes ingresados al área de aislados respiratorios del Hospital General de Jilotepec, durante el periodo comprendido entre el 1º julio 2020 y el 31 octubre 2020.

Variable	OR	IC 95%	p
Sexo	2.34	0.693-8.666	0.12
Tabaquismo	1.375	0.334-5.339	0.603
Ventilación mecánica	46.25	8.826-269.85	0.000
INL	12.73	2.48-121.23	0.003

Fuente: Base de datos desarrollada para el estudio.

Además, se realizó una regresión de Cox para la variable INL con punto de corte mayor o igual a 9.667 que arrojó un HR de 2.678 (IC95%: 1.969 – 10.67) con p estadísticamente significativa de 0.003, lo cual confirma la relación de este índice con el incremento en la mortalidad.

DISCUSIÓN

En esta nueva enfermedad que ha provocado un aumento repentino y sustancial de hospitalizaciones por neumonía atípica en todo el mundo, se sabe que la población con factores de riesgo como personas mayores de 60 años, con comorbilidades crónicas como diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad, patología pulmonar, entre otras, es más susceptible a complicaciones y aumento en la mortalidad. En esta investigación, las comorbilidades no resultaron estadísticamente significativas para la mortalidad, siendo la más frecuente en presentación diabetes tipo 2. Los demográficos de los pacientes encontrados en esta muestra corresponden con lo reportado en la literatura, cuando indican que la preponderancia de las cohortes tiene presencia masculina, esta investigación está eminentemente más representada por hombres, la literatura señala que el Centro Chino para Control y la Prevención de enfermedades reportó que de 1 a 2 hombres estaban infectados por cada mujer; aquí se señaló que por cada mujer estudiada hubo 1.75 hombres estudiados. Los casos graves señalados por la literatura se presentan en adultos mayor a 60 años de edad, aquí la edad media en los hombres que fallecieron fue de 57.04 años de edad. Sin embargo, en las mujeres fue de 47.5 años de edad. Asimismo, la variable que resultó con diferencia estadísticamente significativa para mortalidad además del INL, es la ventilación mecánica, evidentemente ya que estos pacientes presentaron enfermedad crítica, que igualmente corresponde con lo informado en la literatura.

En la literatura se reporta que se han conducido varios estudios con respecto al INL en enfermedad por SARS-CoV-2, en uno de ellos se demostró que había un 8% mayor de mortalidad intrahospitalaria por cada unidad de aumento en el INL(50) Este reporte está en correspondencia a lo aquí encontrado, dado que se estableció un valor de OR de 12.73 (IC 95%, 2.48 – 121.23) con p 0.003, es decir, un riesgo 12 veces mayor de muerte en relación a un índice neutrófilo-linfocito mayor a 9.667. En cuanto al punto de corte, la literatura lo reporta como $INL \geq 3,13$ (52). Sin embargo, en este estudio se encontró el punto de corte en $INL = 9,667$; considerando que ese punto fue determinado mediante el uso de la curva ROC y que, para este factor, se contó con la precisión diagnóstica de un área bajo la curva (AUC) con

valor de (0,811). Hay que destacar, que en este sentido no hay evidencia que relacione este índice en la población mexicana, por lo que este es un primer acercamiento que se construyó a partir del corte determinado por los índices de máxima sensibilidad y especificación y quizá una futura línea investigación pueda consistir en ampliar el número de observaciones de pacientes para determinar un mejor punto de corte para el INL, que nos lleve a un punto en el cual sea un factor de riesgo para ventilación mecánica y mortalidad más estable.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, del Índice Neutrófilo-Linfocito la media fue de 14.07 (± 11.94). El análisis univariado mostró que el índice neutrófilo-linfocito tiene un OR 1.09 (IC 95%, 1.01-1.17, p 0.015), por lo que se construyó un modelo para curva de ROC, encontrándose que el punto de corte para mortalidad del INL es de 9.667. Con este punto de corte, la tabla de contingencia mostró una asociación de OR de 12.73 (IC 95%, 2.48 – 121.23) con p 0.003.

En el análisis de regresión logística multivariado, el HR para INL mayor o igual a 9.667 fue de 2.678 (IC95%: 1.969 – 10.67) con p estadísticamente significativa de 0.003, por lo cual se concluye que el Índice Neutrófilo-Linfocito es un factor de riesgo de mortalidad en las pacientes con COVID-19.

RECOMENDACIONES

Se requieren al menos 385 observaciones del fenómeno en una muestra infinita para mejorar los datos a partir de los que se calculan las ROC, por lo que se recomendaría ampliar el número de casos estudiados.

Una futura línea de investigación consistiría en incluir dentro del formato de registro de síntomas de la enfermedad COVID-19 los signos y síntomas presentes en el paciente en el momento del ingreso, para poder definir niveles de riesgo alto, medio y bajo. Con la finalidad de hacer una tabla de criterios que pueda facilitar la gravedad de la enfermedad y este resultado, también pueda asociarse con el INL. Lo anterior, se presenta al considerar que ninguna comorbilidad registrada afectó los resultados del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* [Internet]. 13 de mayo de 2020 [citado 15 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267177/>
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet]. 10 de julio de 2020 [citado 3 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
3. 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*. 15 de 2020;395(10223):497-506.
4. 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*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 24 de enero de 2020 [citado 4 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
6. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. febrero de 2020;395(10223):514-23.
7. Burki TK. Coronavirus in China. *Lancet Respir Med*. marzo de 2020;8(3):238.
8. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 14 de abril de 2020;1-9.
9. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 25 de febrero de 2020;323(8):707-8.
10. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018;100:163-88.
11. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial [Internet]. [citado 4 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/>
12. Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, Lee WW, et al. Ultrastructural Characterization of SARS Coronavirus - Volume 10, Number 2—

February 2004 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [citado 4 de agosto de 2020]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/2/03-0913_article

13. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding - The Lancet [Internet]. [citado 4 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30251-8/fulltext)

14. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 1 de mayo de 2020;13(5):667-73.

15. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 de marzo de 2020;382(13):1199-207.

16. Yu W-B, Tang G-D, Zhang L, Corlett RT. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2 / HCoV-19) using whole genomic data. *Zool Res*. mayo de 2020;41(3):247-57.

17. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):407-12.

18. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ-Sci B*. 1 de mayo de 2020;21(5):343-60.

19. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. abril de 2020;92(4):418-23.

20. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol Orlando Fla*. junio de 2020;215:108427.

21. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 de abril de 2020;382(16):1564-7.

22. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. mayo de 2020;26(5):672-5.

23. 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. *The Lancet*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62.

24. Wei WE. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado

5 de agosto de 2020];69. Disponible en:
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e1.htm>

25. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 27 de marzo de 2020 [citado 7 de agosto de 2020];12(4). Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232198/>

26. Alexandre J, Cracowski J-L, Richard V, Bouhanick B. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Ann Endocrinol.* junio de 2020;81(2):63-7.

27. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 27 de marzo de 2020;11(1):1620.

28. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein: *Cell* [Internet]. [citado 7 de agosto de 2020]. Disponible en:
[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30262-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302622%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30262-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302622%3Fshowall%3Dtrue)

29. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses.* junio de 2012;4(6):1011-33.

30. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 31 de marzo de 2020 [citado 13 de agosto de 2020]; Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138183/>

31. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 16 de junio de 2020;52(6):910-41.

32. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 11 de agosto de 2020]. Disponible en:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S009286742030489X?token=2A1EE46A3BD61F19D5A49FBF4F94F8D48F6ABDBEC93B377B3271C518ADA0C865CB9C8651C829A7E44633432A61B2A17>

33. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 30 de mayo de 2020;1-10.

34. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* junio de 2020;80(6):607-13.

35. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 10 de febrero de 2016;19(2):181-93.
36. Market M, Angka L, Martel AB, Bastin D, Olanubi O, Tennakoon G, et al. Flattening the COVID-19 Curve With Natural Killer Cell Based Immunotherapies. *Front Immunol* [Internet]. 23 de junio de 2020 [citado 13 de agosto de 2020];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7324763/>
37. Ramsuran V, Naranbhai V, Horowitz A, Qi Y, Martin MP, Yuki Y, et al. Elevated HLA-A expression impairs HIV control through inhibition of NKG2A-expressing cells. *Science*. 5 de enero de 2018;359(6371):86-90.
38. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 10 de marzo de 2020;172(9):577-82.
39. Garg S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 13 de agosto de 2020];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm>
40. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog* [Internet]. 22 de mayo de 2020 [citado 14 de agosto de 2020];16(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7244094/>
41. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 23 de marzo de 2020 [citado 14 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228329/>
42. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 20 de abril de 2020 [citado 14 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264622/>
43. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* [Internet]. 26 de mayo de 2020 [citado 15 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255402/>
44. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. junio de 2020;127:104362.

45. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. junio de 2020;127:104370.
46. Vargas-Vargas M, Cortés-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 15 de agosto de 2020];44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286435/>
47. Shi J, Li Y, Zhou X, Zhang Q, Ye X, Wu Z, et al. Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. *BMC Med* [Internet]. 3 de junio de 2020 [citado 15 de agosto de 2020];18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7268591/>
48. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. julio de 2020;84:106504.
49. Kerboua KE. NLR: A Cost-effective Nomogram to Guide Therapeutic Interventions in COVID-19. *Immunol Invest*. 1 de junio de 2020;1-9.
50. 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*. julio de 2020;81(1):e6-12.
51. 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]. 9 de junio de 2020 [citado 14 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283791/>
52. 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]. 20 de mayo de 2020 [citado 14 de agosto de 2020];18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237880/>
53. 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]. 9 de julio de 2020 [citado 14 de agosto de 2020];148. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360950/>
54. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana Covid-19 Patients. *Shock Augusta Ga* [Internet]. 19 de junio de 2020 [citado 14 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326320/>

ANEXOS

Anexo A

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



NO. DE IDENTIFICACIÓN: _____

Ficha de identificación.

1. Edad: _____
2. Género: Masculino: _____ Femenino: _____

Antecedentes personales patológicos.

1. Padecimiento de patología crónica a) Si _____ b) No _____

¿Cuál? _____

2. Tabaquismo a) Si _____ b) No _____

3. Otros antecedentes _____

4. IMC: _____

Cuadro clínico.

1. Fecha de inicio: _____
2. Fecha de ingreso: _____
3. Saturación por pulsioximetría al ingreso a Urgencias: _____

Laboratorios de Ingreso (tomados del expediente clínico)

1. Índice Neutrófilo-Linfocito: _____
2. DHL: _____
3. Albúmina: _____

Días de estancia hospitalaria: _____

Ventilación mecánica:

- a) Sí: _____ b) No: _____

Tipo de egreso.

- a) Mejoría: _____ b) Defunción _____