

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR POR EL TITULO DE MEDICO
CIRUJANO**

**LINFOPENIA COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD EN
ENFERMEDAD CAUSADA POR SARS-COV-2**

AUTOR:

ALBERTO JESÚS ROBLES TAPIA

ASESOR:

MANUEL BERTONI CHAVEZ RIMARACHIN

Trujillo-Perú

2020

Dedicatoria:

Quisiera dedicar este trabajo, con el cual aspiro a conseguir mi título profesional de médico cirujano, a cada una de las personas más importantes para mí que son tanto familia como amigos. Con especial mención a mis padres Flor Tapia Castañeda y Alejandro Robles Fernández quienes me han incentivado y apoyado para que yo perseverare a lo largo de toda mi carrera profesional. Así mismo, me sería imposible no mencionar a mis abuelos maternos, quienes más que abuelos fueron unos segundos padres para mí, mi difunto papito Manuel Tapia Valdivieso y mi delicada de salud mamita Alicia Castañeda de Tapia, cuyo más grande sueño siempre fue ver a sus nietos logrados como profesionales, los amo con todo mi corazón.

RESUMEN: La relación entre la linfopenia y la severidad en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es uno de los campos más consistentes a estudiarse dentro de la nueva evidencia sobre el nuevo coronavirus. En este contexto, nuestro equipo investigador ha realizado una revisión general pero concisa sobre los conceptos más recientemente descubiertos acerca de los mecanismos patológicos de la COVID-19 enfocándonos en la fisiopatología detrás de la linfopenia. Luego de abordar distintos artículos científicos se evidenció que el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) influye en la respuesta inmunológica de los linfocitos a través de distintos mecanismos, y altera su morfología, dando como resultado una pobre defensa inmunológica y posterior progresión de la enfermedad hacia la severidad; fenómeno que fue estudiado por muchos autores los cuales concluyen que la linfopenia es un factor predictor de severidad confiable.

Palabras clave: SARS-CoV-2, betacoronavirus, linfopenia, infecciones por coronavirus (Fuente: DeCS/MeSH - Bireme).

ABSTRACT: The relationship between lymphopenia and severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19) is one of the most consistent fields to be studied within the new evidence on the new coronavirus. In this context, our research team has carried out a general but concise review of the most recently discovered concepts about the pathological mechanisms of COVID-19, focusing on the pathophysiology behind lymphopenia. After addressing different scientific articles, it was shown that the type 2 coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) influences the immune response of lymphocytes through different mechanisms, and alters their morphology, resulting in a poor immune defense and subsequent progression of the disease towards severity; phenomenon that was studied by many authors who conclude that lymphopenia is a reliable predictor of severity

Keywords: SARS-CoV-2, betacoronavirus, lymphopenia, coronavirus infections (Source: DeCS / MeSH - Bireme)

Introducción

El mundo se encuentra viviendo una pandemia desde el brote de enfermedad por coronavirus 2019, o COVID-19 por sus siglas en inglés (*coronavirus disease 2019*) y producida por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, abreviado SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*); este brote ocurrió en Wuhan China, a finales del año 2019 y fue decretado como pandemia por la OMS desde el 11 de Marzo de 2020 (1). El SARS-CoV-2 es un nuevo virus perteneciente a la familia Coronaviridae, orden Nidovirales, ubicándose en el grupo de beta coronavirus junto con el coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio, abreviado MERS-CoV por sus siglas en inglés (*middle east respiratory syndrome*) (2,3) con los que guarda similitudes genómicas siendo SARS-CoV el que más se asemeja estructuralmente (4).

La principal razón por la que este nuevo coronavirus tomó relevancia mundial se debe a su número de reproducción básico R_0 de 2.79, el cual al ser tan alto representa un gran potencial epidémico (5). Así mismo, este virus cursa con variados síntomas que van desde los más leves como tos seca, astenia, mialgias, rinorrea, fiebres y algunos síntomas gastrointestinales como diarrea; y en su forma más severa puede cursar con distress respiratorio, shock séptico, desequilibrio en el sistema ácido-base y problemas con la coagulación, todo consecuencia de una alteración sistémica de la respuesta inmune (6).

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 muestra bastante similitudes no solo genéticas con sus predecesores MERS-CoV y SARS-CoV, especialmente este último, sino también similitudes en los mecanismos bioquímicos mediante los cuales desencadena la llamada tormenta de citoquinas, y con ésta, las manifestaciones clínicas de la enfermedad (3,7). El reclutamiento de células inmunes, ya sea por infección viral directa del endotelio o mediada por el sistema inmunitario, deviene en una disfunción endotelial generalizada asociada con apoptosis, esto ocasiona un cambio en el equilibrio vascular hacia una mayor vasoconstricción con posterior isquemia de distintos órganos, inflamación con edema tisular asociado y un estado pro coagulante (8).

Dada la relevancia que tiene el estudio tanto teórico como clínico del nuevo coronavirus, el equipo investigador se decidió a realizar un recopilatorio de lo más resaltante en cuanto a uno de los subcampos más estudiados del nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, el uso del recuento linfocitario como herramienta para predecir severidad de la enfermedad. A la luz de los múltiples estudios científicos realizados y publicados, sabemos que a la fecha de redacción de la presente revisión, la linfopenia es ampliamente aceptada como un factor predictor de severidad para COVID-19. No obstante, pese a que la cantidad de evidencia con la que ya contamos acerca del funcionamiento del nuevo coronavirus es inmensa, cada nuevo descubrimiento abre las puertas a más preguntas, y la información se encuentra dispersa, por lo que decidimos darle a esta premisa un respaldo teórico de cómo se relacionan ambas variantes. En este contexto, nuestro objetivo general es explicar cómo se relaciona la linfopenia y la severidad en enfermedad COVID-19. Nuestros objetivos específicos son: abordar la relación estadística encontrada en distintos estudios aplicados entre la linfopenia y severidad, junto con su uso como predictor de severidad, explicar el fundamento teórico de la fisiopatología de la enfermedad y resumir las características generales que presenta esta línea celular al ser estudiada en pacientes positivos para COVID-19.

RELACIÓN ENTRE LINFOPENIA Y SEVERIDAD EN ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 (COVID-19)

Se orientaron diversos estudios a encontrar marcadores serológicos que pudiesen ser de utilidad para predecir con la mayor exactitud el posible desenlace de la enfermedad, consiguiendo identificar entre los mejores candidatos a: proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, interleucina 6, índice neutrófilo-linfocitario y linfopenia aislada, entre algunos otros (9–11). Y es que dentro de todos estos hallazgos patológicos reportados en personas infectadas por SARS-CoV-2 la línea celular afectada que más resalta por ser clave en la ulterior eliminación de virus son los linfocitos (12,13). Además también se determinó que la linfopenia estaba asociada a formas más severas de la enfermedad, y por si sola constituía un factor predictor de severidad bastante sólido (14,15).

En un estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en Wuhan, China por Zhihua Lv et al (16), con 354 pacientes, se evidenció que la edad no fue un factor

determinante en la severidad de la enfermedad, no siendo el caso para las coinfecciones respiratorias por oportunistas, el recuento linfocitario bajo y el nivel de dímero-D, los cuales se asociaron a severidad en COVID-19 en un 23.5% en los casos severos y en 24.4% de casos críticos esto luego de utilizar un análisis de regresión multivariable escalonada de factores asociados a severidad con un valor $p < 0.001$.

En un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en China por Ruchong Chen et al (17), se hizo una comparación en 548 pacientes con diagnóstico de covid-19 confirmado por laboratorio, se evidencio que en contraste con los supervivientes, la eosinopenia, linfopenia, y trombocitopenia fue más común entre los no sobrevivientes ($p < 0.05$), estando la linfopenia presente en un 96.6% de los casos de fallecidos. Posteriormente se evaluó el recuento linfocitario de 141 pacientes encontrándose que los niveles iniciales de recuento absoluto de linfocitos T CD3, T CD4 y T CD8 fueron significativamente más bajos y el porcentaje de linfopenia significativamente más alto en los no sobrevivientes, independientemente de la gravedad inicial de la enfermedad (todos con un valor $p < 0.001$); así como también hubo una recuperación en el recuento linfocitario en los sobrevivientes mientras que en los fallecidos el conteo de linfocitos se mantuvo significativamente bajo, sugiriendo una posible correlación entre la variación del recuento linfocitario y el pronóstico de la enfermedad.

Glen Huang et al (18) en un metanálisis recopilaron la data de 10 estudios, evaluando 59 artículos que trataban la relación estadística entre linfopenia y severidad en enfermedad COVID-19; encontrando que existía una correlación significativa entre leucocitosis con linfopenia y casos graves de COVID-19 en comparación con los casos leves. Además también precisaron que la linfopenia como marcador de gravedad no parece ser específico de COVID-19, ya que también se ha utilizado con éxito para pronóstico en otras neumonías virales como la influenza.

Dong Ji et al (19) llevaron a cabo un estudio para identificar factores de riesgo asociados con la progresión de la enfermedad COVID-19 en 208 pacientes, 168 fueron categorizados como grupo estable y 40 fueron categorizados como grupo progresivo. Se analizó las características clínicas más resaltantes de ambos grupos

utilizando la prueba no paramétrica de log-rank para evaluar supervivencia, encontrándose que la edad, las comorbilidades, el recuento linfocitario, el dímero-D y lactato deshidrogenasa (LDH) presentaban valores significativamente diferentes en ambos grupos. Por otro lado, con todos los hallazgos clínicos se realizó un análisis multivariable de Cox con lo que se buscó identificar factores independientes de alto riesgo asociados con la progresión, encontrándose que la comorbilidades (HR, 3.9; 95% CI, 1.9–7.9), la edad mayor a 60 años (HR, 3.0; 95% CI, 1.4–6.0), LDH mayor a 500 U/L (HR, 9.8; 95% CI, 2.8–33.8) y el recuento linfocitario $1.0 \times 10^9/L$ o menos (HR, 3.7; 95% CI, 1.8–7.8) eran factores independientes de alto riesgo asociados a la progresión de la enfermedad. Utilizando estos datos como base se formuló un nomograma predictor de progresión de la enfermedad, denominándole score CALL (por sus siglas en inglés de Comorbidity, Age, Lymphopenia y LDH), el cual demostró tener una buena precisión a la hora de predecir la progresión de la enfermedad, con un índice-C de 0.86 (95% CI, 0.81–0.91).

En otro estudio llevado a cabo por Li Tan et al (20) añadieron periodos de tiempo para dividir a pacientes covid-19 cursando con linfopenia y lograr un pronóstico utilizando periodos de días posteriores al inicio de síntomas. Para el primer grupo se fijó un periodo de 10-12 días y para el segundo grupo un periodo de 17-19 posterior al inicio de síntomas. Aquellos en el primer grupo que presentaban un porcentaje de linfocitos en sangre $>20\%$ eran catalogados como casos moderados y tenían una alta probabilidad de evolucionar favorablemente. Aquellos en el primer grupo que presentaban un porcentaje de linfocitos en sangre $\leq 20\%$ eran considerados como casos pre-severos a ser evaluados durante el segundo periodo de tiempo. Aquellos en el segundo grupo que presentaban un porcentaje de linfocitos en sangre $>20\%$ eran reclasificados como casos moderados con evolución similar a los casos moderados del primer grupo. Sin embargo, aquellos en el segundo grupo que presentaban un porcentaje de linfocitos en sangre $\leq 20\%$ eran considerados casos severos, y requerían vigilancia, mientras que aquellos con un porcentaje de linfocitos en sangre $<5\%$ eran clasificados como pacientes críticos teniendo un muy pobre pronóstico.

FISIOPATOLOGÍA DE LA LINFOPENIA EN COVID-19

La apoptosis linfocitaria es activada por dos vías: la vía extrínseca, desencadenada por la unión de inductores a receptores celulares; y la vía intrínseca desencadenada por un desbalance en los productos de genes pro y anti apoptóticos de la superfamilia de genes BCL-2 y por estímulos nocivos inducidos por estrés (21). En algunos casos en los que hay una eliminación ineficiente del virus, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y otras células inmunitarias incrementan la secreción de citoquinas pro-inflamatorias en un intento de potenciar la eliminación viral. A esta secreción excesiva de citoquinas pro-inflamatorias se conoce como tormenta de citoquinas, y ésta induce granulopoyesis y reduce la linfopoyesis en la médula ósea y como daño colateral induce también apoptosis en los linfocitos a través de la vía activación de la proteína supresora de tumores p53 y el ligando PD-1 (por sus siglas en inglés *programmed death-1*) de los puntos de control inmunológico (22,23).

Sin embargo, Yap JKY et al (24) encontraron indicios que SARS-CoV-2 podría inducir otro tipo de muerte celular programada llamada piroptosis, una forma inflamatoria de muerte celular programada desencadenada por la caspasa 1/ 4/ 5/ 11 que es activada por algunos inflamasomas; esto debido a los niveles muy elevados de LDH encontradas en pacientes que han desarrollado formas severas de la enfermedad siendo que la LDH es una enzima citosólica que se libera al ambiente extracelular tras la ruptura de la membrana, misma enzima que es utilizada para monitorizar piroptosis (25).

A todo esto, el reconocimiento de estas células apoptóticas por los macrófagos tiene un papel activo en la resolución de la inflamación: no solo eliminando a las células inflamatorias sino también desactivando los mediadores que las atrajeron en primera instancia. A este proceso se le conoce como eferocitosis, proceso mediante el cual los macrófagos u otras células que responden a las células apoptóticas se encargan no solo la producción de otros mediadores supresores y reparadores de tejidos, sino también la alteración de las vías de señalización celular con lo cual allanan el camino hacia la terminación oportuna de la respuesta inflamatoria (26,27).

Por otra parte aunado al decremento en el número de linfocitos también estaríamos hablando de un agotamiento funcional de estos lo que permite el progreso de la

enfermedad de COVID-19 hacia formas más severas (17). El aumento de la liberación en citosinas pro-inflamatorias como la IL-6 e IL-10 ocasionan una desregulación en la expresión de NKG2A, influyendo con esto a la inhibición de células linfocitarias, específicamente los LTCD8 y las células natural killers (28). Por lo tanto, en pacientes con COVID-19 con inflamación pulmonar severa, la expresión de NKG2A inducida por SARS-CoV-2 puede estar correlacionada con el agotamiento funcional de los linfocitos citotóxicos en la etapa temprana, lo que puede resultar en la progresión de la enfermedad (29).

Otra posible causa de linfopenia puede deberse a un daño directo del virus sobre el linfocito, siendo que éste presenta receptores para enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en sus paredes lo cual facilitaría el ingreso del virus a esta célula (30). El SARS-CoV-2 puede inducir respuestas anormales de macrófagos y células dendríticas a través de la infección, que controlan la diferenciación de las células T hiperactivadas, posiblemente a través de la respuesta de IFN de tipo I alterada y la producción de citocinas, incluida la IL-6. Estas células T atípicas se parecen parcialmente a linfocitos Th1, Th2, Th17 y Tfh pero carecen de sus características cardinales (31).

También es importante mencionar que la desregulación metabólica ocasionada por el virus lleva a un aumento en el ácido láctico, la alta concentración de lactato afecta la funcionalidad del linfocito, suprimiendo su proliferación y producción de citoquinas de las células T citotóxicas, siendo que esta célula usa la glicolisis y la acumulación de ácido láctico interfiere con su metabolismo (32,33). También debe tenerse en cuenta que los linfocitos pueden incrementar su producción de lactato a través de estimulación adrenérgica, o a través de efecto Warburg como es observado en células cancerígenas; y hasta cierto punto la producción de lactato por el linfocito, seguida por la acumulación de lactato en el medio del linfocito dada por fuentes externas puede empeorar las alteraciones linfocitarias cayendo en un circuito de retroalimentación negativa (32,34). Aun así se ha demostrado que estos linfocitos pueden activarse y proliferar cuando el catabolismo de la glucosa a través de la glicolisis aeróbica es limitado ya que tienen vías accesorias; sin embargo, los linfocitos T CD8 muestran defectos en su capacidad funcional con una producción alterada en citoquinas con reducción en la producción de IFN- γ , granzima y perforina (35). Los linfocitos T CD8 también usan la glucosa para producir

triacilglicéridos que posteriormente son hidrolizados por la lipasa acida lisosomal para apoyar la oxidación de ácidos grasos mitocondriales (36). Esta producción de ácidos grasos es importante en las células T CD8 de memoria ya que la importación de glicerol a la célula a través de la aquaporina inducida por IL-7 es necesaria para la longevidad de las células T de memoria posterior a la infección viral (37).

Por ultimo también cabe mencionar que el uso de corticoides en pacientes críticos puede tener cierto efecto en el recuento linfocitario bajo de los mismos, debido a que los corticoides inducen apoptosis de células blancas tales como eosinófilos y linfocitos (38). El uso de estos medicamentos ha sido bastante controversial y solo deben ser indicados en casos complicados de COVID-19, que presenten shock séptico o broncoconstricción (39). Y es que aunque existan distintos estudios que respalden su uso como seguro y con poco efecto sobre los linfocitos, su efecto inhibitorio sobre esta línea celular enciende las alarmas (38,40–42).

Los corticoides disminuyen la estabilidad y la vida media de ARNm que transcriben para IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNFa, y GM-CSF; siendo que la IL-2 es de vital importancia para el crecimiento, diferenciación y activación de los linfocitos T. Además, los corticoides, pueden inducir apoptosis en los linfocitos mediante un proceso activo, en el cual el ADN es fragmentado por endonucleasas y que requiere síntesis proteica para ser llevado a cabo, posiblemente para eliminar timocitos o células T que estén sufriendo una diferenciación inadecuada. Paradójicamente también pueden inducir la sobrevida de timocitos, inhibiendo la estimulación del receptor de linfocitos (TCR) en células T maduras. Por tanto su acción pro y anti apoptóticas dependerá del contexto celular y de una estrecha relación inversa con el TCR (43,44).

CARACTERÍSTICAS DE LA LINFOPENIA EN PACIENTES COVID-19

Similar a otros casos de infección por virus, la inmunidad adaptativa va a tener un rol importante por lo que hay un aumento en el número de linfocitos T CD8 y células natural killers a partir del día 7 de la infección (45). En varios estudios se observó que el número total de linfocitos LTCD8 y LTCD4 en sangre periférica se encontraba notablemente reducido y que similar a SARS-CoV, la linfopenia presente en pacientes con covid-19 es a predominio de LT CD4 y LT CD8 (46–49). Liu et al (50) reportaron que, el recuento linfocitario, especialmente de LT CD8,

disminuía hasta alcanzar su punto más bajo durante la primera semana después del inicio de la sintomatología en casos severos. Además de ello, evaluaciones post mortem llevadas a cabo en pacientes covid-19 revelaron que el recuento linfocitario se encontraba reducido también en el bazo y ganglios linfáticos, con gran presencia de los mismos infiltrando el intersticio pulmonar en un estado de hiperactivación (51,52).

Por otra parte muchas enfermedades virales se caracterizan por ocasionar cambios en la morfología de los linfocitos reactivos también llamados virocitos (53). Teniendo esto en cuenta se evaluó e identificó formas atípicas en sangre periférica, algunos de estos linfocitos presentaban una forma plasmocitoide con núcleos excéntricos y hof perinuclear, de un tamaño de mediano a grande con cromatina poco condensada y citoplasma basófilo de moderado a profundo(54–56).

Conclusiones

La linfopenia, de forma independiente, es un factor predictor de severidad en enfermedad por SARS-CoV-2 bastante fiable. Además, su uso como una herramienta para predecir severidad adquiere mayor precisión y eficacia al hacer seguimiento a lo largo del tiempo con por lo menos dos muestras de sangre periférica tomadas con 7 días de intervalo.

La apoptosis y agotamiento funcional inducidos por la tormenta de citoquinas, acción directa del virus sobre el linfocito y la Influencia del ácido láctico en el medio del linfocito son los principales mecanismos por los cuales el virus logra reducir el conteo linfocitario y su funcionalidad con posterior evolución de la enfermedad hacia formas severas

La linfopenia resultante por el ataque del virus es específicamente de linfocitos T, tanto los LT CD4 como los LT CD8, siendo estos últimos los que más descienden durante la enfermedad. SARS-CoV-2 induce formas atípicas de linfocitos en sangre periférica de pacientes positivos para covid-19, con posterior disminución en su función antivírica.

Referencias bibliográficas

1. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [citado 16 de julio de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
2. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Ene; 9(1):221-236.
3. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. *Infez Med.* Jun 1;28(2):174-184
4. Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *Protein J.* 2020 Jun; 39(3):198-216.
5. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 13 de Marzo de 2020; 27(2):taaa021.
6. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* Mayo de 2020; 55(5):105951.
7. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* Mar-Abr 2020; 38(2):337-342.
8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl.* 20 Abril 2020;395(10234):1417-1418.
9. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci.* 1 de Agosto de 2020; 254: 117788.

10. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 3 de abril de 2020; 92(10):1733-1734.
11. 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.* 20 Mayo de 2020; 18(1):206.
12. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* Abril de 2020; 92(4):424-432.
13. Lotfi M, Rezaei N. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences. *J Med Virol.* 3 de junio de 2020; 92(10):1864-1874.
14. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 11 de mayo de 2020; 221(11):1762-1769.
15. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* julio de 2020; 96: 131-135.
16. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect.* 18 Mayo de 2020; 22(4-5):195-9.
17. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 11 de Mayo de 2020; 146(1): 89–100.
18. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg Infect Dis.* agosto de 2020; 26(8):1839-1841.
19. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis.* 12 de septiembre de 2020; 71(6):1393-1399.

20. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 27 de Marzo de 2020; 5: 33.
21. Girardot T, Rimmelé T, Venet F, Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis.* 1 de febrero de 2017; 22(2):295-305.
22. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* 3 de Junio de 2020; 44 (9); 1792-1797
23. López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, Aguirre LA. Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis. *Int J Biol Sci.* 9 de julio de 2020; 16(14): 2479 - 2489.
24. Yap JKY, Moriyama M, Iwasaki A. Inflammasomes and Pyroptosis as Therapeutic Targets for COVID-19. *J Immunol.* 15 de julio de 2020; 205(2):307-312.
25. Fang Y, Tian S, Pan Y, Li W, Wang Q, Tang Y, et al. Pyroptosis: A new frontier in cancer. *Biomed Pharmacother.* 1 de enero de 2020; 121:109595.
26. Henson PM, Bratton DL. Antiinflammatory effects of apoptotic cells. *J Clin Invest.* 1 de julio de 2013; 123(7):2773-2774.
27. Kourtzelis I, Hajishengallis G, Chavakis T. Phagocytosis of Apoptotic Cells in Resolution of Inflammation. *Front Immunol.* 31 de marzo de 2020; 11: 553
28. Antonioli L, Fornai M, Pellegrini C, Blandizzi C. NKG2A and COVID-19: another brick in the wall. *Cell Mol Immunol.* junio de 2020; 17(6):672-674.
29. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 19 de Marzo de 2020; 17, 533–535.
30. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 24 de Feb de 2020; 12 (1).
31. Kalfaoglu B, Almeida-Santos J, Tye CA, Satou Y, Ono M. T-cell dysregulation in COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun [Internet].* 7 de noviembre de 2020; S0006-291X (20) 32008-8. citado 22 de diciembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7648511/>
32. Girardot T, Rimmelé T, Monneret G, Textoris J, Venet F. Intra-cellular lactate concentration in T lymphocytes from septic shock patients — a pilot study.

- Intensive Care Med Exp [Internet]. 5 de febrero de 2018; 6: 5. [citado 21 de diciembre de 2020];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5799155/>
33. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 1 de mayo de 2007; 109(9):3812-3819.
 34. Maciolek JA, Alex Pasternak J, Wilson HL. Metabolism of activated T lymphocytes. *Curr Opin Immunol*. 1 de abril de 2014; 27: 60-74.
 35. Buck MD, O'Sullivan D, Pearce EL. T cell metabolism drives immunity. *J Exp Med*. 24 de Agosto de 2015; 212(9): 1345-1360.
 36. O'Sullivan D, van der Windt GJW, Huang SC-C, Curtis JD, Chang C-H, Buck MD, et al. Memory CD8(+) T cells use cell-intrinsic lipolysis to support the metabolic programming necessary for development. *Immunity*. 17 de julio de 2014; 41(1):75-88.
 37. Cui G, Staron MM, Gray SM, Ho P-C, Amezcua RA, Wu J, et al. IL-7-Induced Glycerol Transport and TAG Synthesis Promotes Memory CD8+ T Cell Longevity. *Cell*. 7 de mayo de 2015; 161(4):750-761.
 38. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet*. Febrero de 2020; 395(10225):683-684.
 39. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. mayo de 2020; 40(5):416-437.
 40. Liu F, Ji C, Luo J, Wu W, Zhang J, Zhong Z, et al. Clinical characteristics and corticosteroids application of different clinical types in patients with corona virus disease 2019. *Sci Rep*. 13 de agosto de 2020; 10(1): 13689.
 41. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID -19). *Med J Aust*. mayo de 2020; 212(9):416-420.
 42. Yang J-W, Yang L, Luo R-G, Xu J-F. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. *Clin Microbiol Infect*. 1 de septiembre de 2020; 26(9):1171-1177.

43. Mecanismos moleculares de acción de los corticoides - Página 6 - Artículos - IntraMed [Internet]. [citado 17 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=23157&pagina=6>
44. Ashwell JD, Lu FWM, Vacchio MS. Glucocorticoids in T Cell Development and Function. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18(1):309-345.
45. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 16 de marzo de 2020; 1-3.
46. 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): 910-941.
47. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020; 395(10223):497-506.
48. 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):1061-1069.
49. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 28 de febrero de 2020; 382: 1708-1720.
50. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* Mayo de 2020; 55:102763.
51. Zhang W, Li L, Liu J, Chen L, Zhou F, Jin T, et al. The characteristics and predictive role of lymphocyte subsets in COVID-19 patients. *Int J Infect Dis.* 1 de octubre de 2020; 99:92-99.
52. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* abril de 2020; 8(4):420-422.
53. Leonard NRT, Vicente OM, López MVN, Frenes PS. Valor semiológico del frotis de sangre periférica en el estudio de las enfermedades virales. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* Agosto de 2016; 63(3):160-165.
54. Weinberg SE, Behdad A, Ji P. Atypical lymphocytes in peripheral blood of patients with COVID-19. *Br J Haematol.* 18 de Mayo de 2020; 190(1); 36-39.

55. Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. Morphology of COVID-19–affected cells in peripheral blood film. *BMJ Case Rep* [Internet]. 27 de mayo de 2020; 13(5):e236117. [citado 31 de octubre de 2020]; 13(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276239/>
56. Foldes D, Hinton R, Arami S, Bain BJ. Plasmacytoid lymphocytes in SARS-CoV-2 infection (Covid-19). *Am J Hematol*. 2020; 95(7):861-862.

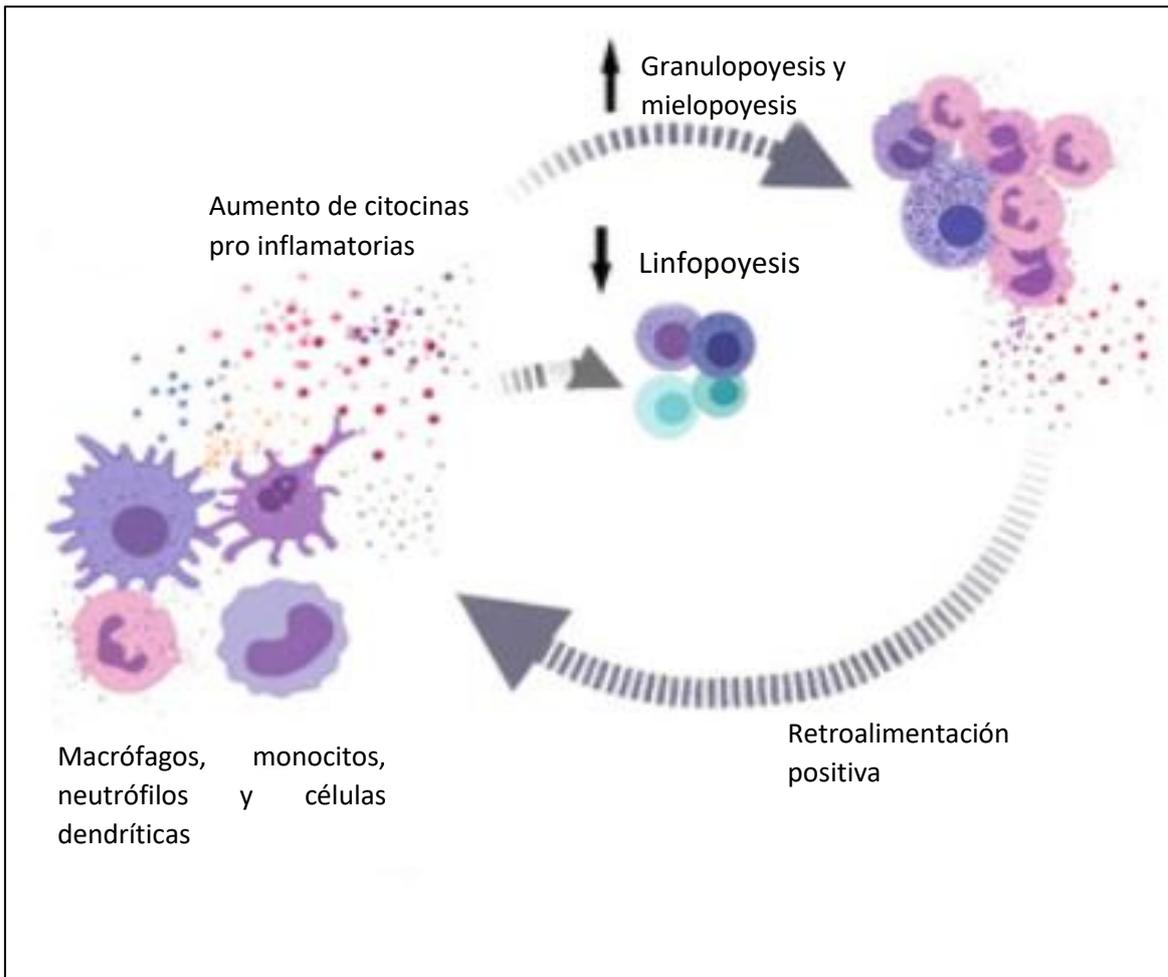


Figura N° 01: El aumento de citocinas pro inflamatorias producidas por macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y monocitos activados por la infección viral, las cuales inducen granulopoyesis y reducen la linfopoyesis en la médula ósea. El número elevado de monocitos y granulocitos producen cada vez más citocinas pro inflamatorias y esta retroalimentación positiva perjudicial intensifica la linfopenia progresivamente. Traducido de Fathi & Rezaei (22)

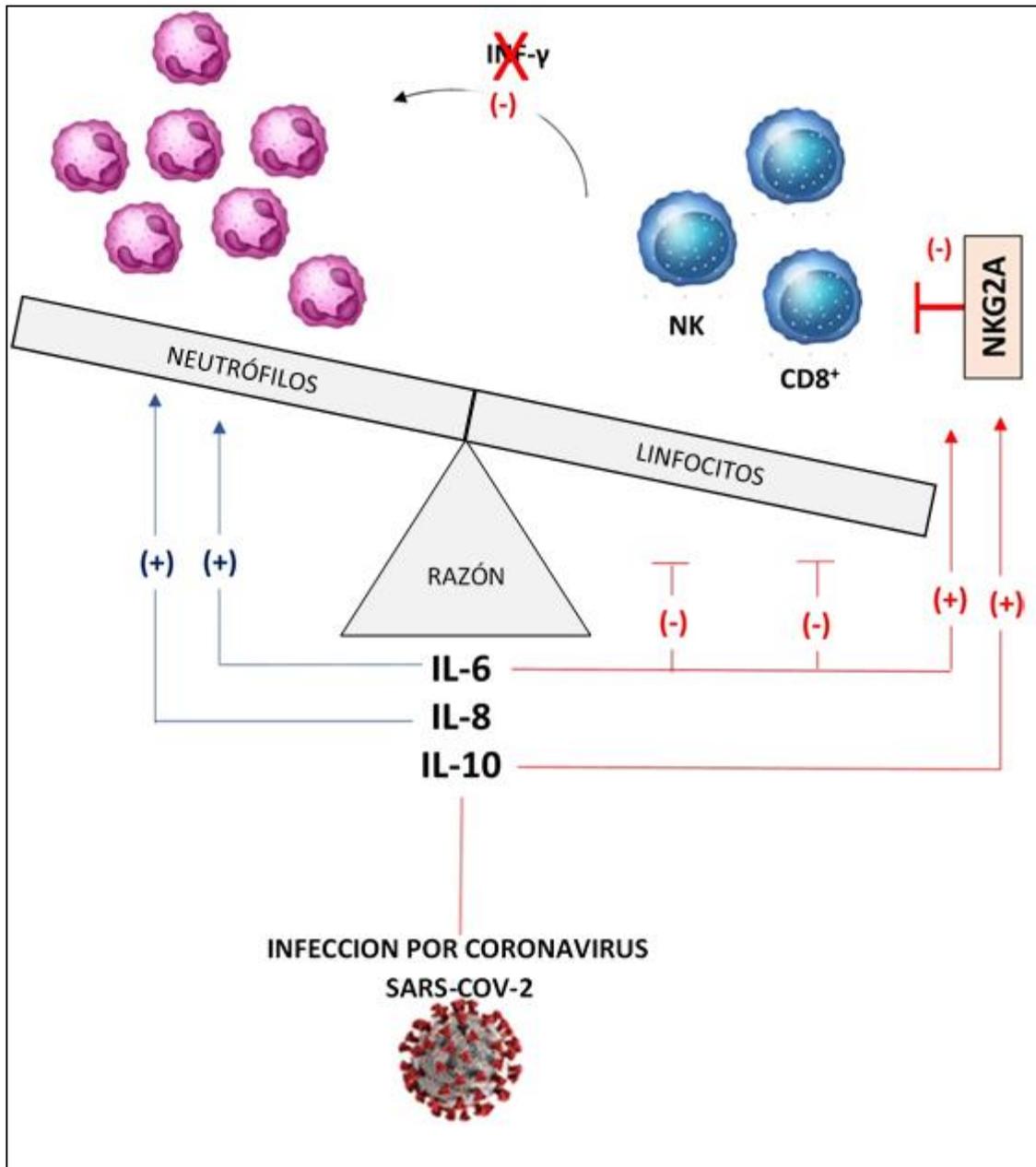


Figura N° 02: Representación esquemática sobre el papel de NKG2A en las alteraciones que ocurren entre neutrófilos y linfocitos en pacientes con COVID-19. IL: interleucina, NKG2A: CD94 / NK miembro A del grupo 2. Traducido de Antonioli, Fornai, Pellegrini & Blandizzi (28).