

Revisión Sistemática

Virología

Kasmera 49(Supl-1):e49S136036, 2021

ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628

<https://doi.org/10.5281/zenodo.5564989>



Alteraciones leucocitarias en las infecciones virales: valor semiológico y pronóstico. Revisión Sistemática

Leukocyte alterations in viral infections: semiological and prognosis value. Systematic Review

Hurtado-Landázuri Alex Ronaldo , Coronado-Lara Alicia Edith , Batista-Garcet Yoiler 

Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manibí. Ecuador.

Resumen

A nivel mundial las infecciones virales toman mayor protagonismo al causar millones de casos anuales y millones de muertes, las alteraciones leucocitarias se presentan en muchos casos. El presente trabajo tiene como objetivo identificar el valor semiológico y pronóstico de las alteraciones leucocitarias en infecciones virales. Se realizó una investigación documental basada en una revisión sistemática, las bases de datos utilizadas fueron PubMed, SciELO, Elsevier, Embase, Dialnet, y Lilacs. Se incluyó bibliografía científica de los últimos 10 años, los idiomas inglés y español fueron los incluidos en las bibliografías analizadas, se excluyeron fuentes de información con más de 10 años de antigüedad, además se excluyeron estudios clínicos en animales. Se evidenció en pacientes con Covid-19 que no sobrevivieron un recuento de células TCD8 de 98,89 mientras que pacientes sobrevivientes fue de 203,98; en los pacientes no sobrevivientes se evidenciaron niveles elevados de IL-6, 10 veces superiores a los que sobrevivieron. Se concluye que en pacientes con Covid-19 los niveles de IL-6 (>20 pg/mL), así como el recuento de TCD8 (<165 células/L) son predictores de gravedad y mortalidad. En pacientes con Dengue se pudo identificar que los niveles de IL-10 (>63 pg/dL) se pueden utilizar como predictor de la gravedad del dengue.

Palabras claves: citoquina, Infecciones por virus ARN, infecciones por coronavirus, leucocitos

Abstract

The infections caused by viruses are increasingly taking leadership in the worldwide, causing millions of cases and thousands of deaths, leukocyte disturbances occur in many cases. The present work aims to; Identify leukocyte alterations in viral infections: semiological and prognostic value. It was carried out by a documentary research based on a systematic review, the databases used were PubMed, SciELO, Elsevier, Embase, Dialnet and Lilacs. Scientific bibliography of the last 10 years was included, English and Spanish languages are included in the bibliographies analyzed, bibliography older than 10 years old was excluded, in addition to excluding clinical studies in animals. Results were evidenced in patients with Covid-19 who did not survive presented a TCD8 cell count of 98.89 compared to 203.98 of patients who survived, there were elevated levels of IL-6 10 times higher than those who survived. It was concluded that in patients with Covid-19, IL-6 levels (> 20 pg / mL), the TCD8 count (<165 cells / L) are a predictor of severity and mortality. In patients with Dengue, it was possible to identify that IL-10 levels (> 63 pg / dL) can be used as a predictor of the severity of dengue.

Keywords: cytokine, RNA virus Infections, coronavirus infections, leukocytes

Recibido: 17/10/2021

Aceptado: 16/04/2021

Publicado: 18/10/2021

Como Citar: Hurtado-Landázuri AR, Coronado-Lara AE, Batista-Garcet Y. Alteraciones leucocitarias en las infecciones virales: valor semiológico y pronóstico. Revisión Sistemática. Kasmera. 2021;49(Supl-1):e49S136036. doi: 10.5281/zenodo.5564989

Autor de Correspondencia: Hurtado-Landázuri Alex Ronaldo. E-mail: ronalalex131@gmail.com

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2021. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



Introducción

Las infecciones virales en los últimos años han tomado gran importancia a nivel de salud mundial, estas son las principales causas de epidemias como el Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con las que 39.8 millones de personas viven en este momento (1). El Ecuador es uno de los 5 países con mayor cantidad de nuevos casos, existe alrededor 29,000 personas infectadas (2,3), el virus del dengue (DENV) cada año se presentan cerca de 100 millones de caso de los cuales alrededor de un cuarto de millón de caso resultan graves (4). Al ser un país endémico se estima que en Ecuador cerca de 9 millones de personas están en riesgo de padecer una afección causada por dengue (5,6), en los últimos meses la llegada de una pandemia que asola a la humanidad, causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) en la que a fines del mes de junio se han notificado cerca de 10 millones de casos confirmados mediante diagnóstico de laboratorio de 214 países (7), Hasta la presente fecha en el país se han presentado 88 mil casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 (8).

El sistema inmunitario es el principal encargado de luchar contra las infecciones causadas por agentes patógenos (virus, bacterias, helmintos, protozoos y hongos). Los principales responsables de esto son los leucocitos y moléculas producidas por los mismos. En procesos infecciosos hay un desequilibrio en las poblaciones leucocitarias, producción celular, sus morfologías, y sus producciones de moléculas, a este desequilibrio se le conoce como alteraciones leucocitarias (9).

En muchas infecciones virales hay presencia de estas alteraciones leucocitarias, aunque algunas de estas pueden estar asociadas al pronóstico futuro de la enfermedad. Estas alteraciones llegan a ser de gran importancia para observar la evolución que va tomando la patología, o en algunos casos permite medir la eficacia de los tratamientos utilizados (4,9).

Este estudio ha sido propuesto debido que en el país se presentan enfermedades endémicas como Dengue, Influenza y Covid-19 que presenta 88 mil casos confirmados y 6 mil decesos, en todas estas enfermedades causadas por virus las células inmunitarias llegan a tener cambios de gran relevancia para poder predecir el camino que está tomando la infección.

En la década de los 80 el VIH estudiador por primera vez y hasta la actualidad hay cerca de 40 millones de personas infectada que pueden llegar a estar llenas de complicaciones y coinfecciones. Entre más comunes se encuentran Virus de Hepatitis C, Citomegalovirus, Epstein Barr (10-13). En Ecuador en el 2017 se tenía presente 36,544 casos confirmados de VIH, se notificaron 3533 casos nuevos de VIH con una 66,5% en hombre y 33,5% en mujeres. En el 2018 se presentaron 4077 nuevos casos. La provincia de Guayas es la más afectada con 15396 casos de VIH, le siguen Pichincha con 4546 casos y Los Ríos con 2753 casos (14-15).

Los arbovirus como el dengue (DENV) y el chikungunya (CHIKV) tienen un gran impacto gracias a su alta tasa de morbilidad e impacto económico. Estimando que la mitad de los seres humanos están propensos a tener estas enfermedades. Ocasiona anualmente 230 millones de casos de DENV y alrededor de 20 mil muertes (16,17). El CHIKV desde 1960 donde se produjo el primer brote en la ciudad de Bangkok, se han estado presentando brotes espontáneos con alrededor de 250 mil y 40 mil casos (18). En el 2013 en el cual alrededor de 17 países de América notificaron una gran cantidad de casos (19). El CHIKV en Ecuador se ha presentado en alrededor de 35 mil casos y de 6 mil o 8 mil casos anuales (20-22). En 2015 fue el año de mayor prevalencia de CHIKV en Ecuador, se presentaron 33,619 casos confirmados con reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR) y de 2016 a 2019 se presentaron un total de 2056 caso confirmados. El DENV en el 2015 se presentaron 43,459 casos confirmados en Ecuador, en 2016 se presentaron 14159 casos, en 2017 se confirmaron 11387 casos, y entre los años de 2018 y 2019 se presentaron 7913 casos de DENV. Los serotipos circulantes identificados en Ecuador son DENV-1 y DENV-4 (23).

El virus Influenza o virus de la gripe es de la familia *Orthomyxoviridae*. Posee un alto potencial de convertirse en pandemia, es un importante problema a nivel mundial, al generarse año a año con múltiples mutaciones genómicas (24). Estos infectan a un gran número de mamíferos "humanos, cerdos, otros" y un elevado número de aves donde tienen gran importancia las aves de corral (25).

Anualmente hay alrededor de 5 millones de casos graves de gripe en el cual alrededor hay de 250 mil a 500 mil muertes en todo el mundo. La Influenza se considera como la peor enfermedad infecciosa de la historia, con la pandemia ocurrida en 1918 conocida como "La Gran Influenza". En 2009 se identificó una nueva gripe AH1N1 que causó una pandemia que dejó alrededor de 18 mil muertes en todo el mundo con una tasa de mortalidad menor al 0,5% (26-30). Ecuador es un país tropical que presenta anualmente epidemias estacionales de influenza, siendo de gran importancia para la salud pública, en la temporada 2015-2016 se confirmaron 429 con una tasa de mortalidad de 16,8%; en 2016-2017 se presentaron 311 casos con una tasa de mortalidad de 8,4%. En la temporada 2017-2018 se presentaron 1365 casos y una tasa de mortalidad de 9,7%, y en la temporada 2018-2019 se confirmaron 365 casos con técnica RT-PCR, se presentó una tasa de mortalidad del 2,7% (31).

El presente trabajo tiene como objetivo Identificar las alteraciones leucocitarias en infecciones virales, así como el valor semiológico y pronóstico. El tratamiento a los pacientes y diagnósticos de evolución de enfermedades causadas por agentes virales, mediante el recuento celular, medición de interleucinas en pacientes que padezcan una de estas enfermedades virales.

Las infecciones ocasionadas por virus son un gran problema para la salud en el mundo. En el Ecuador

enfermedades ocasionadas por CHIKV y DENV generan cada año cerca diez mil casos. La Influenza es una de las principales causas de hospitalización en estaciones invernales y en la actualidad Covid-19 es la principal causa de hospitalización. Las alteraciones leucocitarias en las infecciones virales son un tema de suma importancia, ya que es un problema de salud que no se debe tomar por desapercibido. Es decir, que las alteraciones de los glóbulos blancos nos ayudan a orientar un diagnóstico o servir de pronóstico en la evolución de las enfermedades virales.

Teniendo en cuenta que la leucocitosis está constituida por linfocitosis, neutrofilia, trombocitos y eosinofilia que son las principales alteraciones que se ven en una biometría hemática o hemograma completo. Los leucocitos principales protagonistas en la defensa contra agentes extraños, con tendencia a alterar sus valores, en el campo de la medicina se utilizan sus análisis como un lector del comportamiento en infecciones en tiempo real, aunque alguno de estas alteraciones se puede utilizar para identificar un pronóstico de gravedad futuro de la enfermedad. Analizando esto se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Realmente sirven o tienen un valor pronóstico y semiológico las alteraciones leucocitarias en las enfermedades virales?

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

El VIH, es el agente etiológico que causa el SIDA. Es un virus procedente de los lentivirus de primates de la familia *Retroviridae*. En 1981 el Centro Para El Control Y Prevención De Enfermedades (CDC), reporto infecciones causadas por *Pneumocytis carinii* en homosexuales, alarmando a los médicos de todo el mundo, algunos estudios demostraron un descenso alarmante de linfocitos T CD4. Los periodistas la denominaron peste rosa, haciendo alusión a una enfermedad solo en personas con tendencias homosexuales. En 1982 la comunidad científica bautiza nueva enfermedad como SIDA "Síndrome de inmunodeficiencia adquirida", que remplazo el termino colocado por la prensa (32).

En 1984 científicos del Instituto Pasteur lograron aislar y purificar al agente etiológico, y en 1986 se le dio el nombre de Virus de inmunodeficiencia humana (32). La azidovudina apareció en el mercador farmacéutico en 1986 convirtiéndose en el primer medicamento utilizado contra el VIH, al ser utilizado este único medicamento de forma rápida se originaron nuevos virus resistentes al medicamento (33). Existen dos cepas principales VIH-1 y VIH-2, siendo la primera más dominante y patógena. Además de atacar y debilitar al sistema inmunitario, los pacientes poseen muchas coinfecciones causadas principalmente por patógenos oportunistas como bacterias, hongos, parásitos y virus (32).

Estructura y replicación: el VIH se encuentra en el género de los lentivirus familia retrovirus. Este adquiere muchas de las características de esta familia contiene

glicoproteínas en su envoltura vírica, posee una cápside que contiene una doble copia del genoma de cadena positiva de ARN. Por características de los lentivirus posee cuatro genes que cumplen con las características principales de la replicación viral (34,35).

Los lentivirus poseen seis genes que conservan sus funciones. Proteína Tat, intercede en la réplica al inicio de la infección, participa en la activación transcritiva de otros genes del virus. Proteína Rev, es necesaria para la expresión de las proteínas estructurales virales. Proteína Net, incrementa la infectividad del virus, ayuda en la activación de TCD4 inactivos y minimiza la expresión CD4 y de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad. Proteína Vpr, acrecienta el transporte del complejo de preintegración viral al interior del núcleo. Proteína Vpu incita la degradación de linfocitos CD4 (34,35). Hay una gran variedad de células que pueden infectarse con el virus, se incluyen las células CD8 y CD4, plasmocitos, megacariocitos, células dendríticas, etc (36).

En la replicación del VIH existe la participación de tres enzimas virales de gran importancia, transcriptasa reversa "TR", Integrasa "IN" y Proteasa "PR". La IN es la encargada de generar la inserción del material genético viral (doble cadena de ADN condensado de una cadena de ARN por la TR, conocida como ADN proviral) en el genoma del elemento infectado, facilitando la transcripción del genoma viral y la fabricación de proteínas virales conformándose nuevos virus (37-38).

Tratamiento: el organismo encargado de aprobar el uso de medicamentos es la Administración de medicamentos y Alimentos (FDA), clasifica estos medicamentos por acción del virus de entrar a la célula, entrar en proceso de replicación y liberación de carga viral (34-39).

Los tratamientos retrovirales tienen efectos que son inhibidores de la unión, la fusión-penetración, análogos de los nucleósidos de la retrotranscriptasa, no nucleósidos de la retrotranscriptasa, y proteasas (34,39,40).

Los principales obstáculos para la cura o erradicación del VIH, son la presencia de un elemento celular latente infectado, los principales elementos que sirven como reservorio se encuentran los TCD4+, macrófagos y dendritas. Estos no presentan ningún antígeno en la superficie de la membrana, por consecuente no son reconocidos por el sistema inmune. Tienen una longevidad proporcional a la vida medio de la célula que es de alrededor de 4 años (41).

La persistente replicación a pesar de estar en tratamiento. Las partículas virales se siguen replicando en el tejido linfático, principalmente en el tejido linfático gastrointestinal "GALT", seguro por la mala distribución del fármaco a tejido linfático. Están en reservorios anatómicos, principalmente en el sistema nervioso central. La mala penetración de los fármacos en estos nichos anatómicos, aseguran la base para convertirse en reservorios anatómicos, evitando la eliminación del virus (41).

Virus de influenza

La influenza es una enfermedad altamente contagiosa aguda que afecta las vías respiratorias. Su cuadro clínico es característico por una subida de fiebre de 39 °C, fatiga, mialgias, además puede presentar algunos síntomas como tos, disnea y dolor de garganta. Pertenecen a la familia *orthomyxoviridae*, los virus A, B, C y D son los únicos miembros. Poseen un genoma de ARN de sentido negativo. Los virus de la gripe están caracterizados por la alta tasa de reestructuración de su genoma lo que ocasiona una nueva cepa cada año. Con un alto potencial pandémico la eficacia de las vacunas es marginal (42-44).

Los virus de la influenza son causantes de pandemias y epidemias, en 1918 la gripe ocasionada por influenza A H1N1, tuvo una alta tasa de morbilidad a nivel mundial de 20% a 40%, donde el 3% al 6% murió (45). En 2009 que dejó alrededor de 18 mil muertes en todo el mundo con una tasa de mortalidad menor al 0,5% (26-30). En la actualidad los virus estacionales de la influenza causan alrededor de 260 mil a 500 mil decesos (45).

La persona al estar vacunado o haber padecido una infección, el sistema inmunológico tiene memoria y crea inmunoglobulinas específicas para luchar con la siguiente infección de una forma muy eficaz. Los virus de la influenza tienen dos mecanismos principales de cambio, el primero antigenic Drift o también conocido como variación genética, son cambios minúsculos que se dan el genoma del virus y que ocurren de forma continua en la medida que se sigue replicando el virus. Estos cambios son muy pequeños y se muestran en la ubicación cercana que tienen en el árbol filogénico, los virus que están relacionado de una forma cercana comparten las características antigénicas, y el sistema inmunitario los reconoce y responde (también conocido como protección cruzada), al pasar el tiempo estos cambios pequeños se acumulan y pueden formar un virus nuevo (alejado a sus antecesores en el árbol filogénico), y por ende no ser reconocido por el sistema inmunitario y accionar una nueva afección (42).

El segundo cambio es abrupto e importante que tiene el nombre de antigenic Shift o variación antigénica mayor y pueden presentarse cada 10 años. Ocurre en el momento que dos virus de influenza diferentes entran a la misma célula para replicarse, ocasionando la creación de una proteína nueva de hemaglutinina y neuraminidasa. Se presentan principalmente en población animal que son diferentes del subtipo en las personas. La gran mayoría tienen inmunidad hacia este nuevo virus que puede presentar una morbilidad y gravedad elevada (42).

Estructura y replicación: solamente los tipos A y B provocan enfermedad significativa en humano la mayor parte de los casos. Estos virus poseen una envoltura y ARN segmentado de sentido negativo. Los virus son esféricos y tienen un diámetro de 80 a 120 nm. El ARN de la influenza tipo A y B estos presentan 8 segmentos separados, el tipo C presenta 7 segmentos y carece de un gen de la neuraminidasa. Cada segmento del genoma sintetiza una

proteína. Los virus de la influenza presentan nueve proteínas estructurales. La NP o nucleoproteína junto al ARN viral se asocian para formar una estructura ribonucleoproteína "RNP", tres de gran tamaño PB1, PB2 y PA se acoplan a la RNP viral e interceden en la transcripción y replicación del ARN viral. La Proteína M₁ o Matriz principal encargada de la morfogénesis de la partícula se encuentra por debajo de la estructura envolvente lipídica. En la envoltura lipídica se insertan dos glucoproteínas la hemoaglutinina "HA" y neuraminidasa "NA", se encuentran como púas de 10nm actúan como principales determinantes de la variación antigénica y la inmunidad del anfitrión (46-47).

"Basados en los principales antígenos superficiales, hay 18 subtipos HA (H1-H18) y 11 NA (N1-N11) del virus de la gripe A y dos linajes recientes, 'Victoria' y 'Yamagata', del virus de la gripe B" (26). El ciclo de replicación es veloz comienza 3 hora después de haber infectado al hospedador y alrededor de 8 a 10 horas para que se generen nuevos virus. El proceso de replicación puede dividirse en cuatro partes esenciales (35,48-50).

La primera consiste en la adherencia al ácido siálico de la superficie celular a través del receptor de hemoaglutinina. El virus luego se adentra a la célula en endosomas por un proceso conocido endocitosis. Lo siguiente es la fusión de la membrana del virus donde se liberan las ribonucleoproteínas (RNP) hacia el citosol. El pH ácido cambia la estructura de la HA permiten el contacto directo con la membrana. La proteína M₁ permite la entrada de iones al virus ocasionando la liberación de nucleocápside viral al citoplasma celular (35,48-50).

El segundo es el proceso de transcripción que ocurre en el núcleo, los RNAm son sintetizados por las nucleocapsides virales. La polimerasa condicionada por el virus consta de tres proteínas P. Las primeras etapas se sintetizan las proteínas NP, las siguientes etapas producen las glicoproteínas HA y NA. El tercer paso de la replicación comienza con la producción de copias de cada segmento del genoma. El entrelazamiento de los segmentos de genoma derivados de progenitores diferentes es la causa de reensamblaje genético característico del virus (35,48-50).

El cuarto y último paso maduración por gemación desde la superficie celular. Los elementos virales llegan por diferentes rutas. Las nucleocápside se sintetizan en el núcleo celular. Las NA y HA se producen el retículo endoplasmático. La proteína M₁ hace de puente vinculando las glucoproteínas con la nucleocápside. Las descendencias virales salen por gemación, la glucoproteína NA retira los ácidos siálicos de la glucoproteína de la superficie viral y celular, facilitando la liberación de las partículas virales (35,48-50).

Tratamiento: para el tratamiento de la influenza la FDA recomienda tres fármacos, Oseltamivir que se lo utiliza por vía oral, zanamivir utilizado por vía inhalatoria y el peramivir que suministra vía intravenosa (51-53).

Los medicamentos se pueden clasificar según su acción. Los inhibidores del canal iónico M₁

principalmente derivado del adamantano, su forma de actuar consiste en la unión con la proteína M1 cerrando su forma y bloqueando la liberación del RNP, aunque este grupo no es recomendado ya que los virus poseen una gran capacidad de resistencia y además no tienen efecto en influenza B ni C. Los inhibidores de neuraminidasa son los utilizados por excelencia actúan, contra influenza tipo A y B, los medicamentos más antiguos son el oseltamivir y zanamivir. Estos fármacos impiden la escisión del ácido siálico inhibiendo la liberación del virión, evitando que las nuevas partículas virales se diseminen a otras células (51-53).

Dengue y Chikungunya

El dengue y chikungunya son arbovirosis transmitidas por mosquitos. La rápida expansión de los vectores en las últimas décadas principalmente en zonas húmedas tropicales. Hay varios factores que intervienen en la rápida expansión la continua resistencia a los insecticidas, lluvias e inundaciones y el aumento de zonas urbanas de un estado socioeconómico pobre. El virus del dengue pertenece a la familia de los flavivirus, es transmitido por la picadura de un mosquito del género *Aedes*, en los últimos años su incidencia aumento 30 veces, en la actualidad 390 millones de casos registrados, y alrededor de dos tercios de la población mundial está expuesta a la enfermedad. Los primeros casos de chikungunya en América se suscitaron a finales del 2013, expandiéndose rápidamente en los países de la región convirtiéndose en un problema de salud pública en la región, en la actualidad se ha convertido en una enfermedad endémica de la región, y esta presentan en 43 países. El virus pertenece a la familia de los alfavirus y al igual que el dengue su vector es un mosquito del género *Aedes* (54,55).

Dengue: en Ecuador en el 2019 se reportaron 5530 casos de dengue, siendo Esmeraldas la provincia más afectada con 1436, seguidas por Guayas con 896 y Manabí con 836 casos de dengue. El dengue presenta cuatro serotipos DENV 1, DENV 2, DENV 3 y DENV 4, en el país predominan DENV 1, DENV 2 y DENV 4, se plantea una hipótesis de que debido a la circulación de los distintos serotipos en el mismo lugar y tiempo favorecerían a la morbilidad y gravedad de la enfermedad (56).

Es una infección transmitida por el mosquito pertenece a la familia *flaviviridae*. La partícula viral del DENV tiene un diámetro de 40-60 nanómetros. La parte externa del DENV está formada por una nucleocápside esférica de 30 nm, la cual deriva de la bicapa lipídica de la célula hospedera. La nucleocápside recubre a la membrana lipídica 6 y esta a su vez rodea a la cápsula viral, que protege al material genético del virus (ARN) (57,58).

Tiene una envoltura formada por proteínas (proteína E, principalmente, y proteína M) que cubre completamente la superficie del virus. El material genético se encuentra protegido por una nucleocápside circular de simetría poliédrica; el diámetro del núcleo es de 25-30 nm. Entre la envoltura y la nucleocápside se encuentra una bicapa lipídica, cuyos lípidos se derivan de la membrana celular del hospedero (57,58).

El genoma está compuesto por una sola molécula de RNA de cadena sencilla lineal, de sentido positivo, de 10 703 nucleótidos y de alta variabilidad genómica. Por sí mismos, los ácidos nucleicos genómicos son infecciosos, por lo que las autoridades de salud recomiendan manejar este virus en el nivel de bioseguridad 2 (BLS-2, por sus siglas en inglés) (57,58).

La infección por dengue se puede presentar el dengue sin signo de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave. La sintomatología de la enfermedad del dengue es extensa, para la sospecha de dengue puede presentar los pacientes fiebre, náuseas, dolor articular leucopenia llevando al médico a una confirmación por laboratorio, los síntomas de alertas de intervención médica son dolor abdominal, vomito persistente, edema, hemorragias de mucosa, hepatomegalia, disminución de plaqueta, y los síntomas de dengue grave son edema pulmonar, hemorragia severa, transaminasas mayor a 1000 U/L, pérdida de conciencia, disfunción cardíaca o de otros órganos (59). La enfermedad por dengue llega a tener una tasa de mortalidad del 20%, aunque si es tratado por expertos la tasa de mortalidad disminuye a 1% (60-61). El tratamiento para la enfermedad del dengue depende de la sintomatología presentada por el paciente y la vigilancia médica si se pasa a fase grave del dengue (62-63).

Chikungunya: es un arbovirus que pertenece a la familia *Alfaviridae*, el mosquito vector del virus es del género *Aedes*. Fue descrito en primera instancia en 1952 en África en la provincia de Makonde al sur de Tanzania, en un brote epidémico causado por una enfermedad febril. Se caracterizó la enfermedad por un cuadro febril, erupción cutánea y lo más llamativo la artralgia que lo pudo diferenciar del dengue de forma rápida. El término chikungunya fue adoptado por los residentes de Makonde que significa lo que se dobla, haciendo referencia a la artralgia con la que los pacientes quedaban en posiciones contorsionadas y no podían moverse sin ayuda. En la década de los 60 y 90 se suscitaron brotes epidémicos en distintas comunidades en países de África central y meridional. En 2004 se suscitó una epidemia en gran parte del Sudeste Asiático, Islas del Océano Índico y China. En 2007 y 2009 se suscitaron brotes en Italia y Francia disipándose por países europeos. En 2013 se suscitaron los primeros casos en América y ya en el 2015 todos los países de América latina y el caribe presentaban casos endémicos por chikungunya, se estima que se presentan más de un millón de casos sospechosos y más de 25 mil casos confirmados (64).

El CHIKV tiene como principal objetivo los fibroblastos de la dermis, la capsula articular y el musculo, aunque también se ha informado de la infección en células epiteliales y endoepiteliales y también progenitores musculares en humanos, en el marco de células blancas los linfocitos y monocitos suelen ser resistente, por otro lado, los macrófagos son susceptibles al virus (64).

CHIKV puede ser similar en síntomas al Dengue y el zika, aunque cerca del 50 al 97% de las personas infectadas desarrollan un cuadro clínico. Los síntomas tienden

aparecer luego del periodo de incubación del virus que dura entre 4 y 7 días. Esta patología tiene mayor gravedad en neonato y ancianos, los primeros asociados a encefalitis (65).

La infección se divide en dos etapas la aguda y la crónica, la etapa aguda dura una semana y la crónica o persistente dura meses o incluso años. La fiebre y la poliartalgia son características de la enfermedad y la artralgia que aparece en el 30 y 90% de casos, aunque a menudo se han presentados sistemas oftálmicos, neurológicos y cardiacos. Se han identificado dos ciclos de transmisión urbano y sinético. En el ciclo urbano se hace referencia la transmisión de humano a mosquito, de mosquito a humano, y en caso de la transmisión esta se realiza de animal a mosquito y de mosquito a humano (65).

El CHIKV posee un diámetro de 70 nm considerado pequeño, el genoma viral está constituido por 11800 nucleótidos. Posee cuatro proteínas estructurales (nsP1, 2,3 y 4) que tienen como función la replicación de ARN. Posee una bicapa lipídica envolvente que encapsula el ARN viral, dentro de esta bicapa lipídica se encuentra dos glicoproteínas E1 y E2 (66).

El virus del CHIKV no posee vacuna o terapia con licencia, se recomienda es el tratamiento de la sintomatología progresiva, cuidado de los pacientes y el uso de analgésicos y antipiréticos. La ribavirina es un medicamento aprobado de por la FDA, que fue probado en seres humano y ahorra resultados positivos en pacientes infectados con CHIKV. En la actualidad las farmacéuticas se están centrando en desarrollar terapias anti-CHIKV que inhiban los mecanismos de replicación, síntesis proteica, y entrada y salida de las partículas virales de replicación, síntesis proteica, y entrada y salida de las partículas virales (64-67).

Síndrome Respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2)

Los coronavirus son patógenos que causan principalmente, resfriados comunes, tienen un tropismo por las células del epitelio pulmonar. En los últimos años han surgido distintos tipos de coronavirus con alta tasa de mortalidad, como son el SARS 2002 y el MERS en el 2012. En diciembre del 2019 en la provincia de Hubei, en la ciudad de Wuhan en China surgió una nueva neumonía infecciosa, causada por un nuevo coronavirus el SARS-CoV-2. El 10 de abril la Organización Mundial de la Salud declaró una pandemia mundial con 1,439,516 casos confirmados por análisis molecular en 212 países (68,69).

La mayor parte de las personas infectadas tienen una sintomatología leve con peculiaridades clínicas comunes como fiebre y tos, con un periodo no mayor a dos semanas de recuperación. La principal característica de la enfermedad grave es la rápida progresión al síndrome respiratorio agudo, acidosis metabólica refractaria, insuficiencia multiorgánica, trastornos de los mecanismos de coagulación, y muerte. Aunque la tasa de mortalidad del SARS-CoV-2 es menor a la de MERS-CoV y SARS-CoV, aunque es más letal que la influenza estacional. Aunque se puede manifestar principalmente como infección del tracto respiratorio, se tiene evidencia que estamos ante

una enfermedad sistemática teniendo consecuencias a nivel cardiovascular, neurológico, inmunológico, hematopoyético y gastrointestinal (68,69).

Número de reproducción (R0) es el que representa la cantidad nuevas infecciones generadas por una persona infectada en una población ingenua. El SARS-CoV-2, posee R0= 3,24 (70). El proceso de transmisión persona a persona, se realiza generalmente entre familiares y amigos que estuvieron en contacto con portadores del virus. Aun se sospecha que el contacto directo con reservorios animales intermedios o el consumo eran la vía principal de contagios (71).

Estructura y replicación: el SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, posee un ARN de sentido positivo de una sola cadena de 27 a 23 Kb. Posee una membrana envolvente, proteínas estructurales incluyen espiga (S), membrana (M) y envoltura (E). La proteína nucleocapside (N) recubre el genoma viral (71).

El virus fue aislado de un trabajador del mercado de Wuhan, al igual que el SARS-CoV el virus utiliza el receptor ACE2 de las células del tracto respiratorio. La Glicoproteína Spike (S) posee dos sub unidades S1 y S2. La S1 determina el tropismo celular y la S2 actúa en la fusión de la membrana virus-célula. Una vez terminada la fusión el ARN es liberado en el citoplasma, este traduce dos proteínas para formar el complejo replicación y transcripción (RTC). El RTC continuamente replica y sintetiza ARN, proteínas de accesorio y estructurales. El ARN, las proteínas y las glicoproteínas recién formadas se ensamblan y forman partículas virales (71).

Tratamiento: en la actualidad se siguen desarrollando medicamentos y vacunas para contrarrestar al SARS-CoV-2. No hay una prueba concluyente de que fármacos antivirales actuales pueden tratar de forma correcta la infección por SARS-CoV-2. La atención médica de apoyo es la principal herramienta la lucha contra el virus. El uso de algunos medicamentos como el remdesivir permiten la recuperación de pacientes graves. El uso de agentes antivirales indirectos, plasma convaleciente que contengan Anticuerpo Anti-SARS y los medicamentos que aplacan la respuesta inflamatoria y tormenta de citoquinas, son estrategias de investigación, pueden en ocasiones demostrar o no eficacia y podrían ser perjudiciales en pacientes (72,75).

Métodos

Tipo y diseño de la investigación: estudio documental que toma en consideración que se revisaron fuentes científicas como bases de datos para todo el desarrollo de la investigación, estudio de tipo exploratorio. Mediante este tipo de estudio permite resolver problemas planteados para resolver objetivos.

Recolección de la información: para la recolección de información se utilizaron las bases de datos SciELO, PubMed, Medicencias UTA y ScienceDirect.

Criterios de selección de artículos: capturamos la lista de referencia de cada base de datos y luego las importamos al software Mendeley para eliminar las duplicaciones. Para la selección de los artículos de esta investigación se optó por permitir solo investigaciones realizadas en los últimos 10 años teniendo en consideración que es una investigación sistemática. Estudios centrados en los seres humanos, centrados en el desarrollo de modelos de pronósticos, estudios centrados en idiomas inglés y español, centrados en resultados graves en enfermedades virales "DENV, CHIKV, AH1N1, VIH, SARS-CoV-1". Se excluirán artículos que no cumplan con los criterios anteriores de selección. Los términos MESH utilizados son Infección viral, Alteraciones leucocitarias, pronóstico hematológico, citoquina, virus de inmunodeficiencia humana, Virus de influenza, Dengue, Chikungunya, síndrome respiratorio agudo severo dos. Se utilizó el operador booleano "AND" para vincular los grupos a la cadena de búsqueda final. Se seleccionaron 89 artículos según los criterios de selección, donde el 84% de los artículos seleccionados estaban dentro de los últimos 5 años.

Resultados

Se realizaron distintos tipos de estudios en lugares y fechas distintas relacionado a las alteraciones leucocitarias como predictor de gravedad, el principal estudio realizado en Europa con una población de 75,336 con VIH que están en cART, donde los valores de conteo de células TCD4 menor a 200 células/uL está relacionado a un evento de muerte. En Karashi- Pakistán se realizó un estudio prospectivo en 207 pacientes en los años de 2014

a 2015 acerca del pronóstico de coinfección en pacientes VIH que están en cART, los resultados relacionaron en las células TCD4 menor a 200 células/uL con pronóstico de coinfecciones. En 2011 un estudio longitudinal en Singapur con una muestra de 30 pacientes se pudo relacionar los niveles elevados de IL-6 mayor a 3,5 pg/mL y GM-CSF mayor a 8 pg/mL con el pronóstico de gravedad en enfermedad de chikungunya "artralgia". En Nueva Delhi en 2019, se realizó un estudio transversal con 150 pacientes relacionando los niveles de IL-4 mayor a 2 con dengue grave.

En México se realizó un estudio transversal con 48 pacientes, relacionando los niveles séricos de IL-10 mayor a 134 pg/mL con un desenlace hemorrágico del DENV. En Shenzhen-China en 2020 se realizó un estudio retrospectivo con 140 paciente, donde se pudo concluir que los niveles séricos de IL-6 mayor a 32,1 pg/mL está asociado a un desenlace fatal en Covid-19. El Wuhan en 2020, el mismo tipo de estudio con una muestra de 93 se relacionó que los niveles de NRL mayor a 14,96 se relacionan con un pronóstico grave en Covid-19. En Estados Unidos en Luisiana en el 2020 se realizó un estudio retrospectivo con una muestra de 125 pacientes, donde se concluyó que niveles NRL mayores a 4,94 se relaciona con alta gravedad de enfermedad y mortalidad del Covid-19. En México en el 2017 un transversal en 19 pacientes relaciono un numero disminuido de células T CD8CD57 menor a 2,17 con un pronóstico de gravedad en influenza. En Alemania en 2017 con una muestra de 19 pacientes, se pudo concluir que niveles séricos de IL-8 mayores a 71 está relacionado con un pronóstico de gravedad en pacientes con influenza ([Tabla 1](#)).

Tabla 1. Alteraciones leucocitarias utilizadas como valor pronostico

Región y Lugar	Año	Tipo de estudio	n	Agente	Pronostico		Valor p	Referencia
					Variable	Valor		
Europa-Europa	1997-2010	Estudio longitudinal	75.336	VIH	CD4	<50 células/uL	< .0001	(76)
Pakistán-Karachi	2014-2015	Estudio prospectivo	207	VIH	CD4	<200	< .0001	(13)
Singapur-singapur	2011	Estudio longitudinal	30	CHIKV	IL-6 GM-CSF	>3,5 pg/mL >8 pg/mL	< .005	(77)
India-Nueva Delhi	2019	Estudio Transversal	150	DENV	IL-4	>2.40 pg/mL	< .0001	(78)
México-Puebla	2013	Estudio observacional	48	DENV	IL-10	>134 pg/mL	< .0001	(79)
China-Shenzhen	2020	Estudio retrospectivo	140	SARS-CoV-2	IL-6 TCD8	>32,1 pg/mL <98,89 células/uL	< .0001	(80)
China-Wuhan	2020	Estudio retrospectivo	93	SARS-CoV-2	NRL	>14,96	< .0019	(81)
Estados Unidos-Luisiana	2020	Estudio retrospectivo	125	SARS-CoV-2	NRL	>4.94	< .0001	(78)
México-México DF	2017	Estudio Transversal	19	AH1N1	CD8CD57	<2,16 Células/uL	<0,0007	(82)
Alemania-Penzberg	2017	Estudio prospectivo	19	AH1N1	IL-8	>71 pg/mL	< .005	(83)

*VIH, virus de inmunodeficiencia humana; CHIKV, virus del chikungunya; DENV, virus del dengue; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo grave por nuevo coronavirus; AH1N1, influenza tipo A subtipo H1N1; CD, cumulo de diferenciación; IL, interleucina; GM-CSF, factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos; TCD8, Linfocito T-CD8; NRL, relación neutrófilo-linfocitos

Los siguientes resultados indican en pacientes que han salido de la enfermedad sin ningún tipo de complicación

el conteo de células CD8 era de alrededor de 203,98 células/uL mientras que los pacientes que estuvieron

grave o fallecieron tenían una media de 96,89 células/uL. Los niveles iniciales de NRL son diferentes entre pacientes sobrevivientes con 2,88 y no sobreviviente de 14,96, los niveles pico de NRL en pacientes que sobreviven es de 4,14 y en no sobrevivientes es de 46,58. Lo niveles de IL-6 en pacientes que sobreviven es de 5,36 mientras que en pacientes con un pronóstico mortal o de gravedad es 10 veces mayor con 56,16 (Tabla 2).

Se expresa que los pacientes sanos poseen un nivel sérico de IL-10 de 59,58 pg/mL, los pacientes con dengue leve 102,58 pg/mL y los pacientes dengue graves poseen un nivel de 147,6 pg/mL. Los niveles de IL-4 en controles sanos es de 0,66pg/mL en dengue leve 1,18 pg/mL y en dengue grave 2,54 pg/mL. En Chikungunya los niveles séricos de IL-6 en pacientes controles es de 1,8 pg/mL, aumentan en pacientes graves en 5,45 pg/mL (Tabla 3).

El recuento células de CD4 en pacientes que sobreviven a eventos de mortalidad es igual a 500 células/uL mientras que en pacientes no sobrevivieron es menor a 200 células/uL. Los recuentos de células TCD4 menor a 200 se presentó más en pacientes con graves, mientras los que tenían niveles superiores o iguales a 500 tenían una incidencia leve (Tabla 4).

En pacientes controles los niveles de IL-8 es de 0,9 pg/mL, los pacientes con influenza leve tienen un valor sérico de 17,3 pg/ pg/mL, mientras que los pacientes con enfermedad grave y en algunos casos mortales 71,8 pg/mL. Los recuentos de células CD9CD57 en pacientes sanos es de 3,3 células/uL, en pacientes con gripe leve disminuye el recuento 2,16 células/uL, mientras que en pacientes con gripe grave y mortal el recuento celular disminuye a 0 (Tabla 5).

Tabla 2. Relación entre resultados y nivel de gravedad paciente con covid-19

Variable	Normal	Rango		Valor p	Referencia
		Sobreviviente	Graves/no sobreviviente		
Células CD8	190-1140	203-98(142,54-313,05)	96,89(60,65-14008)	< 0,0001	(80)
NRL inicial	2,0	2,88(1,79-6,74)	14,96(8,52-26,58)	< 0,0019	(81)
NRL pico	2,0	4,14(2,11-12,32)	46,58(27,95-87,29)	< 0,0019	(81)
NRL	1,024	1,02	4,94	< 0,0001	(78)
Citoquinas IL-6	<7,0	5,36(2,32-15,85)	56,16(25,53-136,75)	< 0,0001	(80)

*CD, cumulo de diferenciación; NRL, relación neutrófilo-linfocito; IL, interleucina; Demuestra la relación en niveles de IL-6, CD8 y NRL asociado con gravedad de la enfermedad

Tabla 3. relación entre resultados y nivel de gravedad paciente con Dengue y Chikungunya

Variable	Sano	Rango		Valor P	Referencia
		Leve	Grave		
DENV					
IL-10	59,58	102,58	147,65	< .0001	(79)
IL-4	0,66	1,18	2,54	< .0001	(78)
CHIKV					
IL-6	1,8	----	5,45	< .005	(77)

*IL, interleucina; DENV, virus del dengue; CHIKV, virus del chikungunya. Esta tabla muestra los niveles de interleucinas en pacientes que padecen afecciones de DENV y CHIKV, y su relación con los niveles de severidad de la enfermedad

Tabla 4. Relación entre resultados y nivel de gravedad paciente con VIH

Variable	Sobreviviente/leve	no sobreviviente/ Grave	Valor p	Referencia
CD4	500	<50	< .0001	(76)
CD4	> = 500	<200	< .0001	(13)

*CD, cumulo de financiación. Relación de niveles de células CD4 y la relación con la gravedad de la enfermedad

Tabla 5. Relación entre resultados y nivel de gravedad de pacientes con el virus de la influenza

Variable	Sano	Rango		Valor p	Referencia
		Leve	No sobreviviente/ grave		
IL-8	0,9	17,3	71,8	< .005	(82)
CD9CD57	3,3	2,16	0	0,0007	(83)

*IL, interleucina; CD, cumulo de diferenciación. Relación de niveles de células CD9CD57 e IL-8, y la relación con la gravedad de la enfermedad

Discusión

En este trabajo se identificaron parámetros hematológicos relacionadas a alteraciones leucocitarias de enfermedades infecciosas de dengue, chikungunya, VIH, influenza y SARS-CoV-2 recabadas de bases de datos científicas, PubMed, Scielo, Elsevier, Lilacs y Google Académico. Analizándose parámetros hematológicos de las principales enfermedades virales, además de la biometría hemática se utilizó la diferenciación celular, recuento de grupos celulares, y análisis sérico de niveles de citoquina. Presentando grandes estudios y relación de aumentos de citoquina en enfermedad por SARS-CoV-2. Análisis de grupo celulares en virus de la influenza fue de gran ayuda para determinar los cambios ocurridos en el sistema inmunitario.

Mehta y colaboradores (84), concluyen que los niveles elevados de IL-6 e IL-8 están relacionado a enfermedad grave de dengue y pueden contribuir en manifestaciones neuro patogénicas. Adikari y colaboradores (85), presentan que los niveles IL-10 están relacionado con la presencia del antígeno dengue NS1 que afecta a los monocitos y su producción de IL-10. Estos estudios nos dan ideas del comportamiento del virus del dengue, el aumento de las citoquinas y por consecuencia el desarrollo de dengue grave o hemorrágico.

Gern y colaboradores (86), en su estudio presenta que, para el virus de la influenza, los valores elevados de IL-8 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. El problema más difícil es el control del aumento desproporcionado de las citoquinas y la inflamación inducida por leucocitos en neumónica viral. Se entiende que la producción de IL-8 está mediada por un receptor de tirosina quinasa (RTK) que es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (87).

Un estudio realizado en Karachi-Pakistan en el 2018 documenta la relación entre la hemoglobina (Hgb) y el recuento bajo de linfocitos CD4 (13). Un estudio realizado en el 2012 por el equipo del proyecto de infecciones oportunistas de la colaboración de la investigación epidemiológica del VIH observacional en Europa (Cohere) donde se relaciona el bajo número de CD4 (<200 células/L) y un beneficio leve de CD4 mayor a 500cel/L (76).

Lui y colaboradores (80), en su trabajo señalan que los niveles elevados de IL-6 están relacionado a una evolución grave de enfermedad en pacientes con Covid-19. La interleucina 6 es una citoquina producida casi por todas las células estromacales y por células inmunitarias, además de fibroblastos y células endoteliales. La interleucina 6 en fase aguda de la infección es inducida por monocitos y macrófagos estimulados por receptores similares a los peajes (TRP) (88,89).

En este trabajo se analizaron las alteraciones leucocitarias que se utilizan como pronóstico de enfermedades virales. Enfermedades ocasionadas por SARS-CoV-2 se determinó que los niveles de IL-6 (>20 pg/mL), el recuento de TCD8 (<165 células/L) y además

de la relación neutrófilo-linfocito (>20) son predictores de gravedad y mortalidad por COVID-19. En enfermedad ocasionada por VIH en pacientes con terapia antirretroviral combinada (TARC) que un recuento bajo de TCD8 (<50 células/L) es un factor predictor de un evento o muerte por SIDA. En pacientes con VIH el recuento de CD4 (<200células/L) se asoció directamente con la presencia de coinfecciones por Virus de hepatitis C y Tuberculosis. En pacientes con Dengue se pudo identificar que los niveles de IL-10 (>63 pg/dL) se pueden utilizar como predictor de la gravedad del dengue, además se pudo determinar que los niveles de IL-6 (>67 pg/dL) pueden tener un mayor potencial diagnóstico entre pacientes sano y enfermedad por dengue. Es decir que las alteraciones leucocitarias nos ayudan a orientar o servir de guía en la evolución de enfermedades virales como DENV, CHIKV, VIH, AH1N1 y Covid-19, siendo los pacientes que sufren dichas enfermedades los más beneficiados, al disminuir la tasa de mortalidad de estas enfermedades con un tratamiento acorde a la evolución de los mismos.

Se recomienda reforzar los sistemas de alerta temprana de nuevas enfermedades, evitando a futuro posibles brotes epidémicos o pandemias. Fomentar la participación de la población general en programas de prevención de las principales enfermedades virales como son VIH, Dengue, Chikungunya, influenza y Covid-19

Para erradicar los vectores del DENV y CHIKV se necesita la participación activa del gobierno, el ministerio de salud pública, y sobre todo fomentar la educación a la población en general sobre el virus y sus vectores los principales métodos de prevención que son: cambio frecuente de recipiente de agua para mascotas y plantas, el correcto sellado de almacenamiento de agua, y la eliminación de objetos que puedan acumular agua en el medio ambiente.

Desarrollar guías centradas en los valores pronósticos no solo de alteraciones leucocitarias, sino todos los valores pronósticos obtenidos en las diferentes áreas del laboratorio Clínico.

Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran no presentar conflictos de interés y relaciones durante la realización del estudio

Financiamiento

El estudio fue financiado por la Universidad Estatal del Sur de Manabí (UNESUM).

Referencias Bibliográficas

1. Viana GM de C, Nascimento M do DSB, Ferreira A de M, Rabelo ÉMF, Diniz Neto JA, Galvão C de S, et al. Avaliação de marcadores laboratoriais de progressão da doença HIV para óbito. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2011;44(6):657-60. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/RszbJcnNQS38bfRSC>

- [9Bv6Hx/?lang=en](https://doi.org/10.1590/S0037-86822011005000062). DOI: [10.1590/S0037-86822011005000062](https://doi.org/10.1590/S0037-86822011005000062) PMID [22234355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22234355/)
2. González-González M, Correa-Sierra C, Hermida-Álava K, Machado-Díaz A, Gómez-Andrade LF, Castillo-Segovia M, et al. Análisis genético de las mutaciones presentes en las poblaciones virales en pacientes con infección por VIH-1 en Ecuador. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2018;35(1):49-61. Disponible en: <https://mail.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/22> DOI: [10.4067/s0716-10182018000100049](https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000100049) PMID [29652972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29652972/)
 3. Quishpe Jara G de las M. Factores de riesgo y adherencia terapéutica en paciente infectada por el VIH. *Medicinas UTA* [Internet]. 2019;3(3):54. Disponible en: <https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v3i3.244.2019> DOI: [10.31243/mdc.uta.v3i3.244.2019](https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v3i3.244.2019)
 4. Correa Martínez L, Cabrera Morales C, Martínez Licor M, Martínez Núñez M. Consideraciones clínicas y terapéuticas sobre el dengue. *Correo Científico Médico*. 2016;20(1):80-97. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100008
 5. Lowe R, Stewart-Ibarra AM, Petrova D, García-Díez M, Borbor-Cordova MJ, Mejía R, et al. Climate services for health: predicting the evolution of the 2016 dengue season in Machala, Ecuador. *Lancet Planet Heal* [Internet]. 2017;1(4):e142-51. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(17\)30064-5](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30064-5) DOI: [10.1016/S2542-5196\(17\)30064-5](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30064-5) PMID [29851600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851600/)
 6. Soria Segarra C, González Rubio D, Izquierdo Estévez A, Martínez Torres E. Contribución de Ecuador a la utilización de la clasificación de dengue de la OMS 2009. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2017;69(2):1-10. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000200001
 7. Jiang H, Li Y, Zhang H, Wang W, Yang X, Qi H, et al. SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):3581. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17488-8> DOI: [10.1038/s41467-020-17488-8](https://doi.org/10.1038/s41467-020-17488-8) PMID [32665645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32665645/) PMCID [PMC7360742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7360742/)
 8. Ministerio de Salud Pública. Situación coronavirus Covid-19 (05-08-2020) [Internet]. 2020 [citado 6 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-publica-del-ecuador-msp-informa-situacion-coronavirus/>
 9. Hatton CS, Hughes-Jones NC, Hay D. *Hematología: Diagnóstico y Tratamiento*. Morales-Saavedra J, editor. Mexico, D.F: El Manual Moderno S.A. de C.V; 2014. 157 p.
 10. Hernandez MD, Sherman KE. HIV/Hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2011;6(6):478-82. Disponible en: https://journals.lww.com/co-hivandaids/Fulltext/2011/11000/HIV_hepatitis_C_coinfection_natural_history_and.7.aspx. DOI: [10.1097/COH.0b013e32834bd365](https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32834bd365). PMID [22001892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001892/) PMCID [PMC3293393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3293393/)
 11. Hesamizadeh K, Tavakoli A, Nikbin M. Peg-interferon Plus Ribavirin Combination Therapy in HCV Mono-infected and HCV/HIV Co-infected Patients in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2019;33:63. DOI: [10.34171/mjiri.33.63](https://doi.org/10.34171/mjiri.33.63) PMID [31456987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456987/) PMCID [PMC6708113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6708113/)
 12. Frempong MT, Ntiamoah P, Annani-Akollor ME, Owiredu WKBA, Addai-Mensah O, Owiredu E-W, et al. Hepatitis B and C infections in HIV-1 and non-HIV infected pregnant women in the Brong-Ahafo Region, Ghana. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(7):e0219922. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219922>. DOI: [10.1371/journal.pone.0219922](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219922) PMID [31323077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31323077/) PMCID [PMC6641208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6641208/)
 13. Shaukat SN, Khan S, Raza A, Khanani R, Ghayaz A, Kazmi SU. Prognostic markers in HIV mono-and co-infected individuals: A study from Karachi-Pakistan. *J Infect Public Health* [Internet]. 2018;11(2):250-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034117302010>. DOI: [10.1016/j.jiph.2017.07.027](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.07.027) PMID [28844443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844443/)
 14. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Salud Pública. Bolefín anual VIH/Sida y expuestos perinatales [Internet]. 2019 [citado 19 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/11/gaceta_vih_2019-1.pdf
 15. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Salud Pública. Casos históricos por año VIH Bolefín Anual VIH/SIDA y Expuestos perinatales. 2017 [Internet]. [citado 19 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/GACETA-VIH-2017-final.pdf>
 16. Qiu L, Wang H, Yu Q, Liu J, Chen S, Zhao Z. Protective role of follicular CXCR5+CD8+ T cells against dengue virus 2 infection. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2019;83:12-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.024>. DOI: [10.1016/j.ijid.2019.03.024](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.024) PMID [30904675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30904675/) PMCID [PMC7110549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7110549/)
 17. Rivino L, Kumaran EAP, Jovanovic V, Nadua K, Teo EW, Pang SW, et al. Differential Targeting of Viral Components by CD4+ versus CD8+ T Lymphocytes in Dengue Virus Infection. *J Virol* [Internet]. 2013;87(5):2693-706. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.02675-12>. DOI: [10.1128/JVI.02675-12](https://doi.org/10.1128/JVI.02675-12) PMID [23255803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23255803/) PMCID [PMC3571409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3571409/)

18. Montero A. Chikungunya fever – A new global threat. *Med Clínica (English Ed)* [Internet]. 2015;145(3):118-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2387020616000516>. DOI: [10.1016/j.medcle.2014.05.013](https://doi.org/10.1016/j.medcle.2014.05.013) PMID [32289075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289075/) PMCID [PMC7140256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7140256/)
19. Fischer M, Staples JE. Notes from the field: chikungunya virus spreads in the Americas - Caribbean and South America, 2013-2014. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2014;63(22):500-1. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6322a5.htm>. PMID [24898168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898168/) PMCID [PMC5779358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5779358/)
20. Stewart-Ibarra AM, Ryan SJ, Kenneson A, King CA, Abbott M, Barbachano-Guerrero A, et al. The Burden of Dengue Fever and Chikungunya in Southern Coastal Ecuador: Epidemiology, Clinical Presentation, and Phylogenetics from the First Two Years of a Prospective Study. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2018;98(5):1444-59. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/98/5/article-p1444.xml>. DOI: [10.4269/ajtmh.17-0762](https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0762) PMID [29512482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512482/) PMCID [PMC5953373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5953373/)
21. Farrell DF, Lupone CD, Kenneson A, Cueva C, Heydari N, Barzallo Aguilera JH, et al. Case Report: An Acute Chikungunya Infection and a Recent Secondary Dengue Infection in a Peripartum Case in Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2018;98(3):838-40. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/98/3/article-p838.xml>. DOI: [10.4269/ajtmh.17-0781](https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0781) PMID [29363451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363451/) PMCID [PMC5930918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5930918/)
22. Zambrano H, Waggoner JJ, Almeida C, Rivera L, Benjamin JQ, Pinsky BA. Zika Virus and Chikungunya Virus Coinfections: A Series of Three Cases from a Single Center in Ecuador. *Am Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2016;95(4):894-6. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/95/4/article-p894.xml>. DOI: [10.4269/ajtmh.16-0323](https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0323) PMID [27402518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402518/) PMCID: [PMC5062796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5062796/)
23. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Salud Pública. Subsistema de vigilancia SIVE-alerta enfermedades transmitidas por vectores Ecuador, SE 1-28 / 2019 [Internet]. 2019 [citado 19 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/01/gaceta_vectoresSE28.pdf
24. Su S, Fu X, Li G, Kerlin F, Veit M. Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence* [Internet]. 2017;8(8):1580-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1365216>. DOI: [10.1080/21505594.2017.1365216](https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1365216) PMID [28812422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28812422/) PMCID [PMC5810478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5810478/)
25. Lyons DM, Luring AS. Mutation and Epistasis in Influenza Virus Evolution. *Viruses* [Internet]. 2018;10(8):407. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/8/407>. DOI: [10.3390/v10080407](https://doi.org/10.3390/v10080407) PMID [30081492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30081492/) PMCID [PMC6115771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6115771/)
26. Hutchinson EC. Influenza Virus. *Trends Microbiol* [Internet]. 2018;26(9):809-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.05.013> DOI: [10.1016/j.tim.2018.05.013](https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.05.013) PMID [29909041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909041/)
27. Ángeles-Sistac D, Martin-Onraet A, Cornejo-Juárez P, Volkow P, Pérez-Jimenez C, Vilar-Compte D. Influenza in patients with cancer after 2009 pandemic AH1N1: An 8-year follow-up study in Mexico. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2020;14(2):196-203. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/irv.12704> DOI: [10.1111/irv.12704](https://doi.org/10.1111/irv.12704) PMID [31747133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747133/) PMCID [PMC7040981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7040981/)
28. Freitas ARR, Donalizio MR. Excess of Mortality in Adults and Elderly and Circulation of Subtypes of Influenza Virus in Southern Brazil. *Front Immunol* [Internet]. 2018;8:1903. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01903> DOI: [10.3389/fimmu.2017.01903](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01903) PMID [29375560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29375560/) PMCID [PMC5767013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5767013/)
29. Caini S, de Mora D, Olmedo M, Portugal D, Becerra MA, Mejía M, et al. The epidemiology and severity of respiratory viral infections in a tropical country: Ecuador, 2009–2016. *J Infect Public Health* [Internet]. 2019;12(3):357-63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034118303204>. DOI: [10.1016/j.jiph.2018.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.12.003) PMID [30573330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573330/) PMCID [PMC7102740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7102740/)
30. Roussel M, Pontier D, Cohen J-M, Lina B, Fouchet D. Linking influenza epidemic onsets to covariates at different scales using a dynamical model. *PeerJ* [Internet]. 2018;6:e4440. Disponible en: <https://doi.org/10.7717/peerj.4440> DOI: [10.7717/peerj.4440](https://doi.org/10.7717/peerj.4440) PMID [29568702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29568702/) PMCID: [PMC5845579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5845579/)
31. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Salud Pública. Informe de cierre Brote Estacional de Influenza 2017-2018 [Internet]. 2018 [citado 19 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/03/informe_brote_influenza_2017_2018.pdf
32. Sánchez-Fernández MD, Tomateo-Torvisco D. Síndromes psiquiátricos en personas infectadas con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: una revisión breve. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2014;77(2):70-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S0034-85972014000200003&script=sci_abstract
33. Moreno-Valencia Y, Álvarez-García LX, Vázquez-Pérez JA. Factores celulares que restringen la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): Nuevas esperanzas en la terapia antiretroviral. *Rev Investig Clin* [Internet]. 2014;66(4):359-68. Disponible en:

- <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2014/nn144k.pdf> PMID [25695302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695302/)
34. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología Médica. 7 ed. Barcelona-España: Elsevier España, S.L.U.; 2014. 888 p.
 35. Morse SA, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Microbiología Médica. 26 ed. Mexico D.F-México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 2011. 832 p
 36. Soto J, Peña Á, Salcedo M, Domínguez MC, Sánchez A, García-Vallejo F. Caracterización genómica de la integración in vitro del VIH-1 en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos y células T de Jurkat. Infectio [Internet]. 2010;14(1):20-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939210700898>. DOI: [10.1016/S0123-9392\(10\)70089-8](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(10)70089-8)
 37. Vanegas-Otálvaro D, Acevedo-Sáenz L, Díaz-Castrillón FJ, Velilla-Hernández PA. Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. CES Med. 2014;28(1):91-106. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n1/v28n1a08.pdf>
 38. Gualtero S, Valderrama S, Quiroga C, Garzon J, Lowenstein E, Tamara R, et al. Inhibidores de Transferencia de la Cadena de Integrasa: Bases para su uso en la práctica clínica. Infectio. 2019;23:106-28. Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/765> DOI: [10.22354/in.v23i1.765](https://doi.org/10.22354/in.v23i1.765)
 39. Mayer K, Chandhiok N, Thomas B. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis: A new opportunity to slow HIV spread in India. Indian J Med Res [Internet]. 2016;143(2):125-8. Disponible en: <https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2016;volume=143;issue=2;page=125;epage=128;aulast=Mayer>. DOI: [10.4103/0971-5916.180194](https://doi.org/10.4103/0971-5916.180194) PMID [27121509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121509/) PMCID [PMC4859120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4859120/)
 40. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2015;1(1):15035. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>. DOI: [10.1038/nrdp.2015.35](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35) PMID [27188527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188527/)
 41. Gutiérrez C, Madrid NP, Moreno S. Is it possible to cure HIV infection?. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2015;28(Suppl 1):54-6. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/28/sup1/gutierrez.pdf>. PMID [26365737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26365737/)
 42. Coria-Lorenzo J de J, Ortiz-García ER, Mirón-Calderón X, Dávila-Chávez E, Pla-Esquivel E, Reséndiz-Tinajero HH, et al. Morbilidad de la influenza en el Estado de México: a siete años de la pandemia. Neumol Cir Torax [Internet]. 2017;76(1):17-23. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstr&pid=S0028-37462017000100017&lng=es&nrm=iso&tng=es
 43. Ramírez C, González Manrique G, Claros K, Cuadros L. Encefalitis hemorrágica por influenza A H1N1: presentación de un caso y revisión de la literatura. Acta Neurológica Colomb [Internet]. 2017;33(4):267-73. Disponible en: <https://www.acnweb.org/es/acta-neurologica/volumen-33-2017/191-volumen-33-2017-no-4-octubre-diciembre/1532-encefalitis-hemorragica-por-influenza-a-h1n1-presentacion-de-un-caso-y-revision-de-la-literatura.html>. DOI: [10.22379/24224022166](https://doi.org/10.22379/24224022166)
 44. Vázquez C, Villalba S, Ortega MJ, Gómez de la Fuente A, Gamarra ML, Oviedo A, et al. Evolución Genética del Virus Influenza A(H1N1) pdm09 en Paraguay 2009-2016. Rev del Inst Med Trop [Internet]. 2017;12(2):3-13. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/imt/v12n2/1996-3696-imt-12-02-00003.pdf>. DOI: [10.18004/imt/20171223-13](https://doi.org/10.18004/imt/20171223-13)
 45. Beldarraín Chaple E, Cabrera Alfonso B, Armenteros Vera I. La gripe de 1918 en Cuba. Rev Cuba Salud Pública [Internet]. 2019;45(4):e1556. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-34662019000400002&lng=en&nrm=iso
 46. Gutiérrez-Salinas J, Mondragón-Terán P, García-Ortiz L, et al. Virus de la influenza humana como ejemplo de enfermedad emergente en México. Med Int Mex. 2016;32(2):213-224. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=65810>
 47. Vega-Sánchez JC, Bravo-Madrigal J. Influenza estacional y la baja efectividad de las vacunas contra estos virus. Sal Jal. 2017;4(1):57-69. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76958>
 48. Laporte M, Stevaert A, Raeymaekers V, Boogaerts T, Nehlmeier I, Chiu W, et al. Hemagglutinin Cleavability, Acid Stability, and Temperature Dependence Optimize Influenza B Virus for Replication in Human Airways. J Virol [Internet]. 2021;94(1):e01430-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.01430-19> DOI: [10.1128/JVI.01430-19](https://doi.org/10.1128/JVI.01430-19) PMID [31597759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597759/) PMCID [PMC6912116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6912116/)
 49. Lin R-W, Chen G-W, Sung H-H, Lin R-J, Yen L-C, Tseng Y-L, et al. Naturally occurring mutations in PB1 affect influenza A virus replication fidelity, virulence, and adaptability. J Biomed Sci [Internet]. 2019;26(1):55. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0547-4>. DOI: [10.1186/s12929-019-0547-4](https://doi.org/10.1186/s12929-019-0547-4) PMID [31366399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31366399/) PMCID [PMC6668090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6668090/)
 50. Torres-López TM, Núñez-Sandoval YC, De la Cruz-Villarreal ADJ. Representaciones sociales de la influenza humana de adolescentes de la ciudad de Guadalajara, México. Actual en Psicol [Internet]. 2017;31(122):17. Disponible en:

- <http://revistas.ucr.ac.cr/index.php/actualidades> DOI: [10.15517/ap.v31i122.24578](https://doi.org/10.15517/ap.v31i122.24578)
51. Tagarro A, Cruz-Cañete M, Otheo E, Launes C, Couceiro JA, Pérez C, et al. Oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños y adolescentes. *An Pediatr* [Internet]. 2019;90(5):317.e1-317.e8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403319300268> DOI: [10.1016/j.anpedi.2019.01.009](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.01.009) PMID [30797703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797703/)
 52. Amarelle L, Lecuona E, Sznajder JI. Tratamiento antigripal: fármacos actualmente utilizados y nuevos agentes en desarrollo. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017;53(1):19-26. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-linkresolver-tratamiento-antigripal-farmacos-actualmente-utilizados-S0300289616302058> DOI: [10.1016/j.arbres.2016.07.004](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.07.004) PMID [27519544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27519544/) PMCID [PMC6889083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6889083/)
 53. Prado Calleros H, Prado Abarca A. Evidencias para el diagnóstico y tratamiento de influenza en adultos. *Atención Fam* [Internet]. 2018;25(3). Disponible en: http://revistas.unam.mx/index.php/atencion_familiar/article/view/65310 DOI: [10.22201/facmed.14058871p.2018.3.65310](https://doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2018.3.65310)
 54. Kantor IN. Dengue, zika y chikungunya. *Med* [Internet]. 2016;76(2):93-7. Disponible en: <http://www.medicinabuenaosaires.com/wp-content/uploads/2016/02/Med76-2-6504-Dengue-A-1.pdf> PMID [26942903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26942903/)
 55. Kantor IN. Dengue, Zika, Chikungunya y el desarrollo de vacunas. *Med (Buenos Aires)* [Internet]. 2018;78:23-8. Disponible en: <http://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol78-18/n1/23-28-Med6793-Kantor.pdf> PMID [29360072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29360072/)
 56. Vallejo-Francis RA, Alonso-Gómez KD, Villamar-González FJ, Véliz-Castro TI. Etiología viral en unidades de sangre y su asociación a la capacidad de transmisión del virus dengue. *Dominio las Ciencias* [Internet]. 2019;5(1):844-68. Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/1087> DOI: [10.23857/dc.v5i1.1087](https://doi.org/10.23857/dc.v5i1.1087)
 57. Martínez J, Hernández JC, Urcuqui-Inchima S. Papel de las células dendríticas en la infección por el virus dengue: blancos de replicación y respuesta inmune. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2017;34(3):249-56. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000300007&lng=en&nrm=iso&tlng=en DOI: [10.4067/S0716-10182017000300007](https://doi.org/10.4067/S0716-10182017000300007) PMID [28991321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28991321/)
 58. Velandia ML, Castellanos JE. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infectio* [Internet]. 2011;15(1):33-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939211700741> DOI: [10.1016/S0123-9392\(11\)70074-1](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(11)70074-1)
 59. Pardo MD, Ojeda MB, Alonso RA. Dynamics of the immune response in dengue virus infection. *Medisur*. 2018;16(1):76-84. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=80091>
 60. Sreaton G, Mongkolsapaya J, Yacoub S, Roberts C. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2015;15(12):745-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri3916> DOI: [10.1038/nri3916](https://doi.org/10.1038/nri3916) PMID [26603900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603900/)
 61. St. John AL, Rathore APS. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2019;19(4):218-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0123-x> DOI: [10.1038/s41577-019-0123-x](https://doi.org/10.1038/s41577-019-0123-x) PMID [30679808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679808/)
 62. Esmeraldas-Vélez EEE, Falcones-Centeno MR, Vásquez-Zevallos MG, Moreira-Vélez MG. La epidemia de Dengue: Generalidades de su control y tratamiento. *RECIMUNDO* [Internet]. 2019;3(1):108-25. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/360> DOI: [10.26820/recimundo/3.\(1\).enero.2019.108-125](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(1).enero.2019.108-125)
 63. Frantchez V, Fornelli R, Sartori GP, Arteta Z, Cabrera S, Sosa L, et al. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. *Rev Médica del Uruguay* [Internet]. 2016;32(1):43-51. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000100006
 64. Vu DM, Jungkind D, Angelle Desiree LaBeaud. Chikungunya Virus. *Clin Lab Med* [Internet]. 2017;37(2):371-82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271217300100> DOI: [10.1016/j.cll.2017.01.008](https://doi.org/10.1016/j.cll.2017.01.008) PMID [28457355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457355/) PMCID [PMC5469677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5469677/)
 65. Ganesan VK, Duan B, Reid SP. Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism, and Modeling. *Viruses*. 2017;9(12):368. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/9/12/368> DOI: [10.3390/v9120368](https://doi.org/10.3390/v9120368) PMID [29194359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194359/) PMCID [PMC5744143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5744143/)
 66. Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *J Clin Invest* [Internet]. 2017;127(3):737-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI84417> DOI: [10.1172/JCI84417](https://doi.org/10.1172/JCI84417) PMID [28248203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248203/) PMCID: [PMC5330729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5330729/)
 67. da Cunha R V., Trinta KS. Chikungunya virus: Clinical aspects and treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2017;112(8):523-31. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/JqRqyjsdtdVJrYSPwcrs9Tz/?lang=en> DOI: [10.1590/0074-02760170044](https://doi.org/10.1590/0074-02760170044) PMID [28767976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28767976/) PMCID [PMC5530543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5530543/)

68. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* [Internet]. 2020;95(7):834-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25829> DOI: [10.1002/ajh.25829](https://doi.org/10.1002/ajh.25829) PMID [32282949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282949/) PMCID [PMC7262337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7262337/)
69. Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight* [Internet]. 2020;5(13). Disponible en: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139834> DOI: [10.1172/jci.insight.139834](https://doi.org/10.1172/jci.insight.139834) PMID [32501293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32501293/) PMCID [PMC7406242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7406242/)
70. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* [Internet]. 2020;27(2). Disponible en: <https://academic.oup.com/jtm/article/27/2/taaa021/5735319> DOI: [10.1093/jtm/taaa021](https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021) PMID [32052846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052846/) PMCID [PMC7074654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7074654/)
71. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020;7(1):11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0> DOI: [10.1186/s40779-020-00240-0](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0) PMID [32169119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169119/) PMCID [PMC7068984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7068984/)
72. Tu Y-F, Chien C-S, Yarmishyn AA, Lin Y-Y, Luo Y-H, Lin Y-T, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(7). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2657> DOI: [10.3390/ijms21072657](https://doi.org/10.3390/ijms21072657) PMID [32290293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290293/) PMCID [PMC7177898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7177898/)
73. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2020;87(6):321327. Disponible en: <http://www.ccm.org/content/87/6/321.abstract> DOI: [10.3949/ccjm.87a.20047](https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.20047) PMID [32366502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366502/)
74. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* [Internet]. 2020;178:104787. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011> DOI: [10.1016/j.antiviral.2020.104787](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787) PMID [32251768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251768/) PMCID [PMC7129059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7129059/)
75. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;56(2):106080. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920302508> DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2020.106080](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106080) PMID [32634603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634603/) PMCID [PMC7334905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7334905/)
76. The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord (2012). CD4 Cell Count and the Risk of AIDS or Death in HIV-Infected Adults on Combination Antiretroviral Therapy with a Suppressed Viral Load: A Longitudinal Cohort Study from COHERE. *PLOS Med* [Internet]. 2012;9(3):e1001194. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001194> DOI: [10.1371/journal.pmed.1001194](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001194) PMID [22448150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22448150/) PMCID [PMC3308938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3308938/)
77. Masini E, Hanson C, Ogoro J, Brown J, Ngari F, Mingkwan P, et al. Using Patient-Pathway Analysis to Inform a Differentiated Program Response to Tuberculosis: The Case of Kenya. *J Infect Dis* [Internet]. 2017;216(Suppl 7):S714-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix381> DOI: [10.1093/infdis/jix381](https://doi.org/10.1093/infdis/jix381) PMID [29117349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117349/) PMCID [PMC5854007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5854007/)
78. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock* [Internet]. 2020;54(5):652-8. Disponible en: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2020/1000/Neutrophil_to_Lymphocyte_Ratio_and_Outcomes_in.11.aspx DOI: [10.1097/SHK.0000000000001585](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001585) PMID [32554992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554992/) PMCID [PMC7326320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7326320/)
79. Flores-Mendoza LK, Estrada-Jiménez T, Sedeño-Monge V, Moreno M, Manjarrez M del C, González-Ochoa G, et al. IL-10 and socs3 Are Predictive Biomarkers of Dengue Hemorrhagic Fever. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2017;2017:5197592. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/5197592> DOI: [10.1155/2017/5197592](https://doi.org/10.1155/2017/5197592) PMID [28827898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28827898/) PMCID [PMC5554562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5554562/)
80. Luo M, Liu J, Jiang W, Yue S, Liu H, Wei S. IL-6 and CD8+ T cell counts combined are an early predictor of in-hospital mortality of patients with COVID-19. *JCI Insight* [Internet]. 2020;5(13):e139024. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139024> DOI: [10.1172/jci.insight.139024](https://doi.org/10.1172/jci.insight.139024) PMID [32544099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544099/) PMCID [PMC7406244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7406244/)
81. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res* [Internet]. 2020;21(1):169. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01428-7> DOI: [10.1186/s12931-020-01428-7](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01428-7) PMID [32620118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620118/) PMCID [PMC7332531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7332531/)
82. Gonzalez Y, Juárez E, Carranza C, Sada E, Pedraza-Sánchez S, Torres M. Diminished effector and memory CD8+ circulating T lymphocytes in patients with severe influenza caused by the AH1N1 pdm09 virus. *Virology* [Internet]. 2017;500:139-48. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682216303130> DOI: [10.1016/j.virol.2016.10.016](https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.10.016) PMID [27816639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816639/)

83. Rondina MT, Tatsumi K, Bastarache JA, Mackman N. Microvesicle Tissue Factor Activity and Interleukin-8 Levels are Associated with Mortality in Patients with Influenza A/H1N1 Infection. *Crit Care Med* [Internet]. 2016;44(7):e574-578. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2016/07000/Microvesicle_Tissue_Factor_Activity_and.52.aspx DOI: [10.1097/CCM.0000000000001584](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001584) PMID [26751613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26751613/) PMCID [PMC4911267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4911267/)
84. Mehta V, Verma R, Garg R, Malhotra H, Sharma P, Jain A. Study of interleukin-6 and interleukin-8 levels in patients with neurological manifestations of dengue. *J Postgrad Med* [Internet]. 2017;63(1):11-5. Disponible en: <https://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859> DOI: [10.4103/0022-3859.188545](https://doi.org/10.4103/0022-3859.188545) PMID [28079042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079042/) PMCID [PMC5394810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5394810/)
85. Adikari TN, Gomes L, Wickramasinghe N, Salimi M, Wijesiriwardana N, Kamaladasa A, et al. Dengue NS1 antigen contributes to disease severity by inducing interleukin (IL)-10 by monocytes. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2016;184(1):90-100. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cei.12747> DOI: [10.1111/cei.12747](https://doi.org/10.1111/cei.12747) PMID [26621477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26621477/) PMCID [PMC4778103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4778103/)
86. Gern JE, Martin MS, Anklam KA, Shen K, Roberg KA, Carlson-Dakes KT, et al. Relationships among specific viral pathogens, virus-induced interleukin-8, and respiratory symptoms in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2002;13(6):386-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2002.01093.x> DOI: [10.1034/j.1399-3038.2002.01093.x](https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2002.01093.x) PMID [12485313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12485313/)
87. Ito Y, Correll K, Zemans RL, Leslie CC, Murphy RC, Mason RJ. Influenza induces IL-8 and GM-CSF secretion by human alveolar epithelial cells through HGF/c-Met and TGF- α /EGFR signaling. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* [Internet]. 2015;308(11):L1178-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00290.2014> DOI: [10.1152/ajplung.00290.2014](https://doi.org/10.1152/ajplung.00290.2014) PMID [26033355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033355/) PMCID [PMC4451400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4451400/)
88. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2020;53:13-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610120301088> DOI: [10.1016/j.cytogfr.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009) PMID [32475759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475759/) PMCID [PMC7237916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7237916/)
89. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: Is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? *SGP130Fc. Cytokine X* [Internet]. 2020;2(2):100029. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590153220300094> DOI: [10.1016/j.cyttox.2020.100029](https://doi.org/10.1016/j.cyttox.2020.100029) PMID [32421092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421092/) PMCID [PMC7224649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7224649/)

Autores:

Correspondencia: Hurtado-Landázuri Alex Ronaldo. <https://orcid.org/0000-0003-0650-1888>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. Dirección Postal: Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Km 1 1/2 Vía Jipijapa-Noboa. Campus Los Ángeles. Jipijapa-Manabí. Ecuador E-mail: ronalalex131@gmail.com

Coronado-Lara Alicia Edith. <https://orcid.org/0000-0001-7525-2219>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: aliciacoronadolara@hotmail.es

Batista-Garces Yoiler. <https://orcid.org/0000-0002-7851-5763>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: yoilerb82@gmail.com

Contribución de los Autores:

HLAR, CLAE y BGY: conceptualización, metodología, validación, análisis formal, investigación, curación de datos, recursos, curación de datos, redacción-revisión y edición, visualización, supervisión, planificación y ejecución, administración de proyectos, adquisición de fondos.