



# ¿Los neutrófilos como células de defensa? Inmunobiología y fisiopatología en las enfermedades infecciosas respiratorias humanas

## Neutrophils as defense cells? Immunobiology and pathophysiology in human respiratory infectious diseases

Edwin U Rojas-Valles,<sup>\*,†,¶</sup> Carlos Alberto Magaña-González,<sup>§,¶</sup> María Teresa Herrera-Barrios<sup>‡</sup>

<sup>\*</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; <sup>‡</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México; <sup>§</sup>Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

<sup>¶</sup>Ambos autores contribuyeron por igual en la escritura del artículo.

**RESUMEN.** El sistema inmunológico nos protege de las infecciones y la entrada de cualquier patógeno activa la inmunidad innata. Los neutrófilos son parte de este tipo de respuesta y son los más abundantes en la sangre con una vida media corta que se incrementa cuando están activados. Se generan en la médula ósea durante la granulopoyesis y su liberación a la sangre depende de la unión de CXCR4-CXCL12. Son las primeras células en llegar al sitio de infección o inflamación, y sus mecanismos bactericidas son la fagocitosis, la desgranulación, la producción de especies reactivas de oxígeno, trampas extracelulares de neutrófilos, citocinas y quimiocinas. Durante las infecciones, llevan a cabo la fagocitosis caracterizada por la fusión directa fagosoma-gránulo, y los patógenos mueren por la acción de proteínas granulares tóxicas y moléculas oxidantes (especies reactivas de oxígeno y ácido hipocloroso). Los patógenos o citocinas favorecen la desgranulación que, junto con la producción de especies reactivas de oxígeno y ácido hipocloroso, actúan sobre las proteínas, ADN y las membranas bacterianas favoreciendo su eliminación. Los neutrófilos producen trampas extracelulares de neutrófilos para atrapar los patógenos y evitar su propagación y, además, son fuente de citocinas y quimiocinas, por lo que participan en la regulación de la respuesta inmune. En las enfermedades infecciosas humanas su participación puede ayudar, o contribuir a un mal pronóstico, provocando daño tisular. Esta revisión tiene como objetivo conocer las generalidades de los neutrófilos y su participación en enfermedades respiratorias humanas como COVID-19, influenza, tuberculosis e histoplasmosis.

**Palabras clave:** neutrófilos, COVID-19, influenza, tuberculosis, histoplasmosis.

**ABSTRACT.** The immune system protects us from infections and the entry of any pathogen activates innate immunity. Neutrophils are part of this type of response and are the most abundant in the blood with a short half-life that increases when they are activated. They are generated in the bone marrow during granulopoiesis and their release into the blood depends on the binding of CXCR4-CXCL12. They are the first cells to reach the site of infection or inflammation, and their bactericidal mechanisms are phagocytosis, degranulation, production of ROS, NET, cytokines, and chemokines. During infections, they carry out phagocytosis characterized by direct phagosome-granule fusion, and the pathogens are killed by the action of toxic granule proteins and oxidant molecules (ROS and hypochlorous acid). Pathogens or cytokines promote degranulation which, together with the production of ROS and hypochlorous acid, act on proteins, DNA, and bacterial membranes favoring their elimination. Neutrophils produce NET to trap pathogens and prevent their spread, and they are also a source of cytokines and chemokines, which is why they participate in the regulation of the immune response. In human infectious diseases, their participation can help, or contribute to a poor prognosis, causing tissue damage. This review aims to know the generalities of neutrophils and their participation in human respiratory diseases such as COVID-19 and influenza, tuberculosis, and histoplasmosis.

**Keywords:** neutrophils, COVID-19, influenza, tuberculosis, histoplasmosis.

### Correspondencia:

**Dra. María Teresa Herrera Barrios,**

Departamento de Investigación en Microbiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

**Correo electrónico:** teresa\_herrera@iner.gob.mx

Recibido: 22-III-2023; aceptado: 11-I-2024.

**Citar como:** Rojas-Valles EU, Magaña-González CA, Herrera-Barrios MT. ¿Los neutrófilos como células de defensa? Inmunobiología y fisiopatología en las enfermedades infecciosas respiratorias humanas. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82 (3):162-173. <https://dx.doi.org/10.35366/116815>

**Abreviaturas:**

- cit-H3 = histona 3 citrulinada.
- G-CSF = factor estimulante de granulocitos.
- HMGB1 = *High mobility group box 1*.
- HOCl = ácido hipocloroso.
- MCP-3 = proteína 3 quimiotáctica de monocitos.
- MPO = mieloperoxidasa.
- NAR = relación neutrófilo-albúmina.
- NE = elastasa de neutrófilos.
- NET = trampas extracelulares de neutrófilos.
- NLR = relación neutrófilo-linfocito.
- PKC = proteína cinasa C.
- ROS = especies reactivas de oxígeno.
- TBP = tuberculosis pulmonar.
- VIA = virus de la influenza tipo A.

**INTRODUCCIÓN**

El sistema inmune incluye células que participan en la inmunidad innata o en la inmunidad adquirida para mantener la homeostasis corporal. La entrada de cualquier patógeno desencadena una respuesta innata que es rápida para eliminar el patógeno y prevenir la enfermedad. Esta es mediada por el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos y patrones moleculares asociados a daño celular sin generar memoria inmunológica. Los neutrófilos forman parte de esta respuesta y sus mecanismos bactericidas son la fagocitosis, la degranulación, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*), trampas extracelulares de neutrófilos (NET, *Neutrophils Extracellular Traps*), citocinas y quimiocinas.

**1. NEUTRÓFILOS**

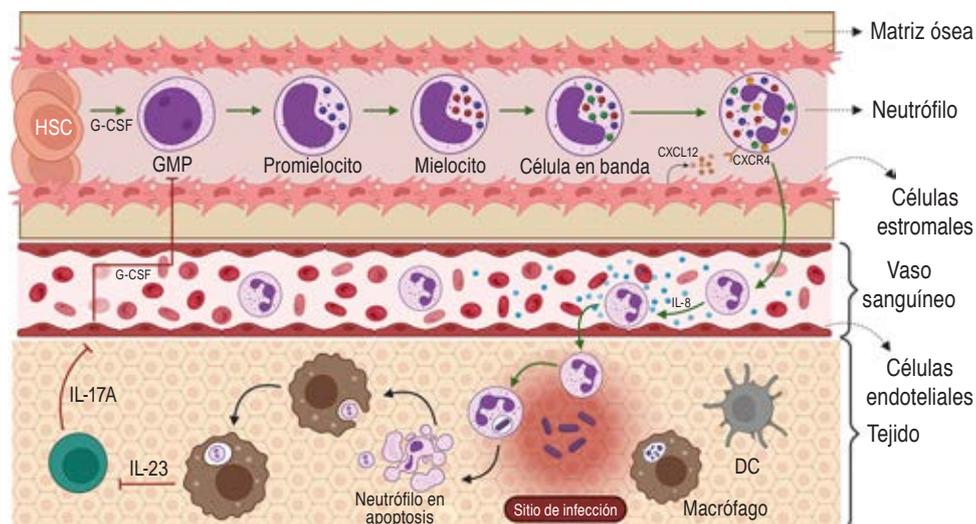
1.1 Origen y características: se generan en la médula ósea por granulopoyesis a partir de un precursor mieloide y se ha estimado que un adulto sano produce 1-2 × 10<sup>11</sup>. Las

células madre hematopoyéticas se localizan en los espacios creados por los osteoblastos y células endoteliales caracterizados por flujo bajo de sangre y menor tensión de oxígeno, mientras que las células más maduras y con mayor división celular están cerca del lado abluminal de los sinusoides, una estructura vascular especial de la médula ósea.<sup>1</sup> Terminada la maduración, los neutrófilos son liberados a la sangre y este proceso depende de la interacción de su receptor de quimiocina CXCR4 y la quimiocina CXCL12 producida por las células estromales en la médula ósea.<sup>2</sup>

Su homeostasis es regulada por la fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos por los macrófagos y células dendríticas en los tejidos, reduciendo su proliferación de una manera dependiente del eje IL-23/IL-17A/G-CSF.<sup>3</sup> La fagocitosis disminuye la producción de la interleucina 23 (IL-23), causando la disminución en la producción de IL-17A por los linfocitos T reguladores de neutrófilos o Th17 (Tn/Th17), que se localizan en los nódulos linfoides mesentéricos.<sup>4</sup> En consecuencia, Los niveles bajos de IL-17A, disminuyen la producción del factor estimulante de granulocitos (G-CSF, *Granulocyte Stimulated Factor*) por los fibroblastos y células endoteliales reduciendo la producción de neutrófilos maduros. Por otra parte, la inflamación o infección ocasionan el aumento del G-CSF favoreciendo la granulopoyesis, producción y reclutamiento de los neutrófilos.<sup>2,5</sup> Además, la homeostasis de los neutrófilos involucra su muerte celular por necrosis, necroptosis, NETosis y piroptosis (*Figura 1*).<sup>6,7</sup>

Constituyen 50-70% de los leucocitos en circulación, con un diámetro de 7-10 μm, un núcleo segmentado, con alto contenido de gránulos y presencia de vesículas de secreción en su citoplasma.<sup>2,5</sup> Su vida media es de ocho a 20 horas sin estímulo, aunque después de su migración a los tejidos se prolonga de 1-4 días.<sup>6</sup>

Reconocen a los patógenos a través de sus receptores en membrana como: receptores scavenger, de manosa, Decti-



**Figura 1:**

**El origen, maduración y homeostasis de los neutrófilos humanos.** Los neutrófilos se generan en la médula ósea y durante su maduración adquieren los gránulos citoplasmáticos y son liberados al torrente sanguíneo en un mecanismo dependiente del eje IL-23/IL-17A/G-CSF. Estos se dirigen al sitio de infección en respuesta a la quimiocina quimiotáctica IL-8 (CXCL8). (Creado con BioRender.com). DC = célula dendrítica (*Dendritic Cell*), G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*), GMF = progenitor de granulocitos-monocitos (*Granulocyte/Monocyte Progenitor*), HSC = célula madre hematopoyética (*Hematopoietic Stem Cells*).

na 1, CD14, FcγR, C1qR, CR1, CR3, colectinas, receptores tipo Toll, receptores tipo NOD.<sup>7</sup>

Sus gránulos citoplasmáticos son clasificados en: **Gránulos primarios/azurófilos**, que contienen mieloperoxidasa (MPO), serina proteasas, elastasa de neutrófilos (NE, *neutrophil elastase*), proteinasa 3, catepsina G, azurocidina, α-defensinas (HNP-1, HNP-2, y HNP-3), serprocidinas y la BPI (BPI, *Bactericidal-permeability-increasing protein*). **Gránulos secundarios/específicos**, que contienen MMP8 (MMP8, matriz metaloproteína 8), lactoferrina, LL-37, lipocalina 2, haptoglobina, Pentraxina 3 y olfactomedina 4. **Gránulos terciarios/gelatinasa** contienen gelatinasa B, MMP8, MMP9, Arginasa-1, LL-37 y lisozima, y las vesículas secretoras que contienen albúmina, citocinas, receptores de membrana (CR1, CR3, C1qR, FcγR, CD14, FPR1), moléculas de adhesión celular (CD11b/CD18, CD67) y parte del complejo *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase* (NADPH). Las proteínas de los gránulos se adquieren durante la granulopoyesis.<sup>2,5,8,9</sup>

## 2. Mecanismos bactericidas

2.1 Fagocitosis: es un proceso de ingestión y eliminación de partículas o patógenos que ingresan al organismo mayores a 0.5 μm, incluyendo los cuerpos apoptóticos.<sup>10,11</sup> Los neutrófilos, macrófagos, monocitos y células dendríticas son clasificados como fagocitos profesionales, ya que realizan esta labor con gran eficiencia,<sup>10</sup> mientras que los fibroblastos, las células epiteliales y endoteliales son considerados fagocitos no profesionales encargados de eliminar las células muertas para mantener la homeostasis.<sup>10,11</sup>

Se inicia con la unión del ligando a los receptores fagocíticos, que se dividen en opsónicos como: receptores del fragmento cristalizante de la IgG (FcγR) y del complemento (C1qR, CR1, CR3); y los no opsónicos como: receptores de manosa, Dectina 1, CD14, colectinas, TLRs, lectina tipo C y receptores *scavenger*.<sup>10,12</sup> En comparación con los macrófagos, la fagocitosis por los neutrófilos es rápida al fusionarse directamente el fagosoma con los gránulos citoplasmáticos en menos de 60 segundos, permitiendo la eliminación rápida de los patógenos (Figura 2A).<sup>13,14</sup>

La unión del patógeno o partícula causa una respuesta rápida oxidativa y no oxidativa por el ensamblaje del complejo NADPH oxidasa en la membrana del fagosoma.<sup>9</sup>

2.2 Degranulación: estas células también combaten a los patógenos extracelulares al liberar sus gránulos citoplasmáticos. Se requieren de dos tipos de señales: **a**) la dependiente de integrinas β2; y **b**) la activación de receptores como Mac1/CR3, FcγR y *G Protein-Coupled Receptors* (GPCR). En este proceso participan las proteínas Rab y *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*

(SNARE) involucradas en el control del tráfico vesicular (Figura 2B).

La degranulación de las vesículas secretoras y gránulos terciarios es rápida; sin embargo, los gránulos primarios requieren de neutrófilos preactivados con citocinas proinflamatorias, quimiocinas o componentes microbianos. Los neutrófilos previenen la degranulación excesiva de gránulos terciarios al incrementar la producción de ROS, ya que el proceso desregulado puede causar daño tisular.<sup>2</sup>

La fagocitosis y la degranulación causan el ensamblaje del complejo de la NADPH oxidasa en la membrana, causando la producción de ROS.<sup>9,15</sup>

2.3 Producción de especies reactivas de oxígeno (ROS): la interacción de los neutrófilos con el patógeno desencadena el estallido oxidativo que involucra el sistema enzimático NADPH oxidasa-NOX2, que se ensambla en la membrana celular y se generan dos moléculas de •O<sub>2</sub><sup>-</sup> y la enzima superóxido dismutasa genera H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que actúa como antimicrobiano al reaccionar con los grupos tiol de las enzimas, proteínas, ADN y membranas bacterianas.<sup>11,16-18</sup>

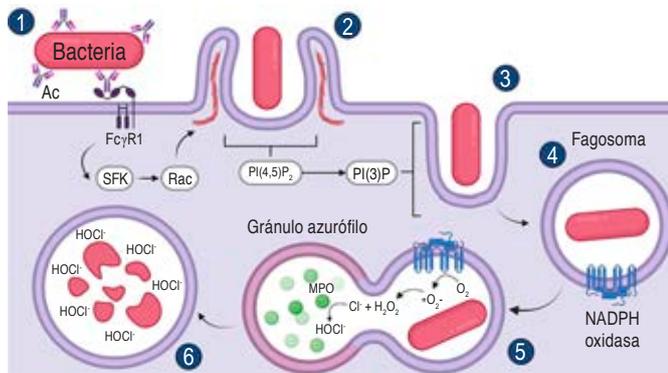
Además, la MPO utiliza H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y cataliza la reacción con los iones de cloruro, formando un ácido hipocloroso (HOCl) sumamente reactivo con los grupos tiol y los residuos de metionina (Figura 2C).<sup>11,19</sup>

Es importante mencionar que algunos patógenos han generado una defensa contra las ROS, pero los neutrófilos poseen otros mecanismos bactericidas alternos.<sup>20</sup>

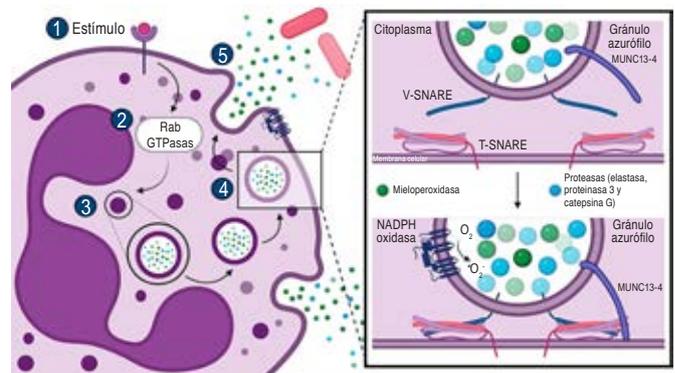
2.4 Producción de trampas extracelulares de neutrófilos (NET): los neutrófilos mueren por NETosis donde se generan las NET, que son fibras extracelulares compuestas de ADN, proteínas citosólicas y gránulos antimicrobianos, que atrapan, neutralizan y eliminan a los patógenos. Este proceso se inicia con la pérdida de la forma lobulada del núcleo y desensamble de la membrana nuclear, pérdida de la permeabilidad de las membranas granulares, inactivación de las histonas por acción de la NE que degrada la histona central H1 (Histona 1) provocando la descondensación de la cromatina; causando que la mezcla de la cromatina en el citosol con los componentes citosólicos y granulares, así como la pérdida de la permeabilidad de la membrana celular que permite la liberación de las NET al espacio extracelular (Figura 2D).<sup>15,21,22</sup>

Se ha reportado que las proteínas identificadas en las NET pueden variar dependiendo del estímulo, ya que con el estímulo Fitohemaglutinina (PMA, Phorbol-Myristate-Acetate) se identificaron 24 proteínas, y con *Pseudomonas aeruginosa* 80 proteínas;<sup>15,21</sup> aunque siempre se encuentran las histonas, NE, MPO, calprotectina, catelicidinas, α-defensinas y actina.<sup>21</sup>

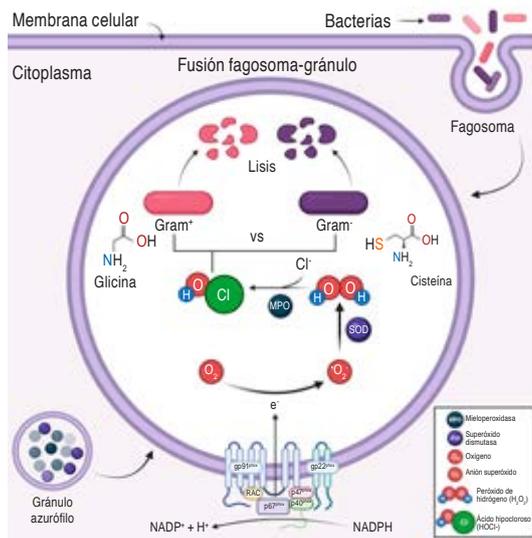
A) Fagocitosis



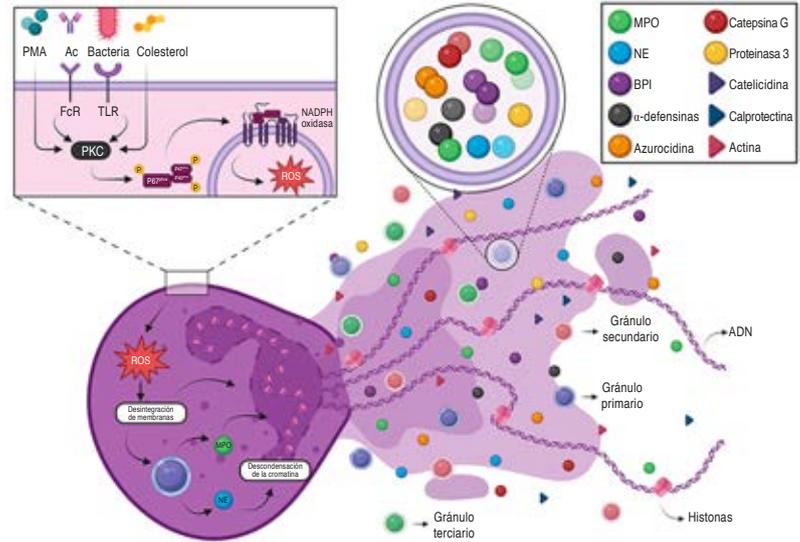
B) Degranulación



C) Especies reactivas de oxígeno



D) Trampas extracelulares de neutrófilos



**Figura 2: Mecanismos bactericidas de los neutrófilos. A) Fagocitosis.** 1) La bacteria opsonizada con anticuerpos IgG se une a los receptores FcγR1 en la membrana de los neutrófilos activando la señalización (SFK-Rac), desencadenando la activación de las Rab GTPasas. 2) Las fibras de actina se reorganizan y forman los pseudópodos, asociada a cambios en los fosfolípidos en las membranales (PI(4,5)P<sub>2</sub> a PI(3)P) para envolver a la bacteria. 3) La membrana se envagina con la bacteria. 4) Se libera el fagosoma en el citoplasma y se ensambla el complejo NADPH oxidasa a la membrana. 5) Se fusiona el fagosoma con los gránulos azurófilos, donde la NADPH oxidasa produce ROS y la MPO de los gránulos actúa sobre el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para producir el ácido hipocloroso (HOCl). 6) Finalmente, el HOCl, ROS y proteasas actúan para eliminar los patógenos. **B) Degranulación.** Los neutrófilos estimulados con los patógenos, componentes microbianos citocinas o quimiocinas y responden con la secreción de sus gránulos que contienen moléculas bactericidas. 1) La estimulación del neutrófilo se lleva a cabo por la interacción del ligando con el receptor FcγR en la membrana. 2) Se desencadena la señalización mediada por las Rab GTPasas. 3) Los gránulos se mueven a través de las fibras de actina por las Rab. 4) Las Rab desencadenan la respuesta de moléculas Munc13-4 que interactúa con las proteínas SNARE, facilitando la unión de las V-SNARE (de los gránulos) con las T-SNARE (de la membrana). Aunado a esto, se acopla la NADPH oxidasa para producir ROS. 5) La fusión de las membranas (celular y de los gránulos), permite que los gránulos azurófilos descargen su contenido y ROS al exterior de la célula para actuar contra los patógenos extracelulares. **C) Especies reactivas de oxígeno (ROS).** Después de la fagocitosis del patógeno el fagosoma se fusiona con el gránulo azurófilo y la NADPH oxidasa se ensambla a la membrana. La NADPH oxidasa cataliza la reacción que genera una molécula de NADP<sup>+</sup> y un H<sup>+</sup>, permitiendo que se lancen dos electrones al interior del fagosoma-gránulo que reducen el oxígeno (O<sub>2</sub>) a anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), y la superóxido dismutasa cataliza la dismutación del •O<sub>2</sub><sup>-</sup> a peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). A partir del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> la MPO cataliza la reacción que produce el ácido hipocloroso (HOCl), con propiedades antimicrobianas y actúa en la cisteína o glicina de las bacterias Gram negativas y positivas, respectivamente. **D) Trampas extracelulares de neutrófilos (NET).** Algunos patógenos tienen la capacidad de escapar a la fagocitosis o la degranulación de los neutrófilos; sin embargo, una de las alternativas que tienen los neutrófilos para morir es la muerte programada denominada NETosis, donde se producen las NET. La vía dependiente de la NADPH oxidasa o lítica, se desencadena ante los estímulos (patógenos, anticuerpos, colesterol y mitógenos) que causan la activación de la PKC y se promueve el ensamble del complejo NADPH oxidasa a la membrana y la producción de ROS. La membrana nuclear y de los gránulos son desintegradas por las ROS y la cromatina es descondensada por la acción de la NE y MPO. Las fibras de ADN son lanzadas al exterior para atrapar a los patógenos y llevan consigo gránulos y componentes con actividad bactericida. (Creado con BioRender.com). MPO = mieloperoxidasa, NADPH = nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidado, NE = elastasa de neutrófilos (*Neutrophil Elastase*), NET = trampas extracelulares de neutrófilos (*Neutrophil Extracellular Traps*), PKC = proteína cinasa C (*Protein Kinase C*), ROS = especies reactivas de oxígeno (*Reactive Oxygen Species*), SFK = cinasas de la familia Src (*Src Family Kinases*), SNARE = receptores de proteínas de fijación soluble de NSF (*Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor –NSF– Attachment protein Receptor*).

Las NET se forman por dos vías: **a)** dependiente de NADPH oxidasa (lítica, más estudiada) que es activada por anticuerpos, microorganismos, colesterol y mitógenos (PMA, concanavalina A).<sup>23,24</sup> Los estímulos activan la proteína cinasa C (PKC, *Protein kinase C*), que activa el ensamblaje de la NADPH oxidasa a la membrana, iniciando la producción de las ROS, que desintegran las membranas del núcleo y los gránulos, permitiendo que la NE y MPO interactúen con las histonas para facilitar la descondensación de la cromatina.<sup>23,24</sup>

Por otro lado, en la **b)** independiente de NADPH oxidasa (no lítica, menos estudiada) el núcleo se condensa y las membranas nucleares se separan formando vesículas con ADN que se expulsan al medio extracelular liberando la cromatina.<sup>25</sup> Este mecanismo evita la diseminación de los patógenos, aunque también tiene propiedades bactericidas directas. Por ejemplo, la NE actúa sobre las proteínas de la membrana externa y los factores de virulencia de las enterobacterias.<sup>15</sup> La presencia de NET está involucrada en trastornos inflamatorios y autoinmunes, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda, trombosis en la COVID-19, y en artritis reumatoide.<sup>22</sup>

2.5 Producción de citocinas y quimiocinas: los neutrófilos son fuente de citocinas y quimiocinas para interactuar con linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y células dendríticas; participando en la regulación de la inmunidad innata y adquirida.<sup>26</sup> Producen citocinas pro- y antiinflamatorias, inmunorreguladoras, G-CSF; y quimiocinas de tipo CXC importantes en la migración celular hacia el tejido y viceversa (*Tabla 1*).<sup>27-34</sup>

### 3. NEUTRÓFILOS EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

**3.1 COVID-19:** en diciembre de 2019, se propagó en Wuhan, China una nueva forma de coronavirus denominada SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2), un virus de ARN monocatenario, envuelto de sentido positivo que pertenece a los  $\beta$ -coronavirus. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia el 11 de marzo de 2020.<sup>35</sup> Hasta el 16 de noviembre de 2023, se confirmaron 772,011,164 casos y 6,979,786 muertes en el mundo.<sup>36</sup> En pacientes con COVID-19, se ha evidenciado la presencia de la NE, MPO, histona H3 citrulinada (Cit-H3), NET y plaquetas que se han relacionado con la oclusión vascular, la necroinflamación y el estrés oxidativo.<sup>37</sup>

En la forma severa de COVID-19 se ha descrito la inflamación y la «tormenta de citocinas» (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17, TNF, IFN- $\gamma$ , IP-10, GM-CSF, MCP-1 e IL-10) que llevan al desarrollo del síndrome del estrés respiratorio agudo.<sup>38,39</sup> Se ha descrito el reclutamiento de neutrófilos al sitio de infección y la formación de NET que contribuyen con la formación de trombos y la dificultad respiratoria (*Figura 3*).<sup>39</sup>

La relación neutrófilo-linfocito (NLR, neutrófilo/linfocito) basada en la cantidad de neutrófilos y linfocitos en la sangre junto con la relación neutrófilos-albúmina (NAR) se han considerado como biomarcadores de infección e inflamación sistémica. Los valores de NLR son útiles para el pronóstico, ya que valores menores a 3 indican inflamación sistémica leve, de 3 a 5 inflamación moderada, y mayor a 5 son indicativos de inflamación severa,<sup>40</sup> siendo el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda la causa primaria de muerte en los pacientes COVID-19. En conjunto, la neutrofilia, NLR y NAR en las etapas tempranas de la infección se correlacionan con la severidad de la infección.<sup>41</sup>

En la forma grave de COVID-19 hay neutrofilia en sangre y en el tejido pulmonar con aumento de IL-1 $\beta$ , IL-6 y dímero D; mientras que las NET tienen el potencial de propagar la inflamación, la trombosis microvascular y la tormenta de citocinas en los pulmones.<sup>42,43</sup>

En la oclusión vascular la NLR, la MCP-3 (proteína 3 quimiotáctica de monocitos) e IL-8 favorecen la neutrofilia en pacientes con COVID-19 leve y grave, formándose agregados de neutrófilos y trombocitos que se dirigen principalmente a los vasos pulmonares,<sup>44</sup> los complejos de plaquetas-fibrina se dirigen a las pequeñas arterias pulmonares y los trombos a los capilares pulmonares.<sup>42</sup> Los neutrófilos y las NET favorecen la necroinflamación,<sup>45</sup> por la infiltración de agregados de las NET que forman trombos en los vasos pulmonares, induciendo vasculitis y finalmente la necrosis que favorece la tormenta de citocinas, causando más inflamación.<sup>46</sup>

Dentro de las complicaciones críticas del COVID-19 está la trombosis que ha sido asociada a niveles elevados de ADN libre, cit-H3, complejo MPO-ADN y NET identificadas en microtrombos arteriolas. El ADN, NE, MPO y catepsina G liberadas tienen efectos citotóxicos en el epitelio pulmonar y células endoteliales (*Tabla 2*).

Se han descrito marcadores potenciales de NET asociados a síntomas, por ejemplo: niveles elevados de ADN, citH3, NE y el complejo MPO-ADN están asociados a admisión a terapia intensiva, ventilación mecánica y mortalidad a corto plazo. El complejo MPO-ADN se ha asociado a insuficiencia orgánica secuencial, NE e Histona-ADN asociado a daño pulmonar, falla renal, temperatura corporal y MPO asociada a días con hipoxia severa.<sup>41</sup> La liberación de las NET y ROS causa desequilibrio entre la producción de ROS y los mecanismos antioxidantes, aumentando la lesión tisular.<sup>47</sup>

**3.2 Influenza:** causada por virus del género *Influenzavirus*, pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae*, en la que se encuentra el virus de ARN monocatenario de sentido negativo, que se transmiten por aerosoles afectando a las células del tracto respiratorio y a los neumocitos tipo II.<sup>48,49</sup> Las epidemias anuales causan de 3 a 5 millones de casos graves y de 290,000 a 650,000 muertes.<sup>50</sup>

Tabla 1: Citocinas y quimiocinas secretadas por los neutrófilos.

	Función	Célula blanco	Referencia
<b>Citocinas</b>			
IL-1 $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efecto proinflamatorio</li> <li>- Promueve la proliferación y diferenciación</li> <li>- Pirógeno endógeno</li> </ul>	Linfocitos T y B, MN, eosinófilos, DC y fibroblastos	27,30
IL-1 $\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumenta la diferenciación y la expresión IL-9, ROR<math>\gamma</math>t e IRF4</li> </ul>	Subpoblaciones de linfocitos T: T $_H$ 9 y T $_H$ 17	27,30
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Promueve la inflamación</li> <li>- Hematopoyesis</li> <li>- Diferenciación</li> </ul>	Linfocitos T y B	27,30
IL-17	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efecto proinflamatorio</li> <li>- Aumenta la producción de IL-1, IL-6, TNF-<math>\alpha</math>, G-CSF, GM-CSF y quimiocinas que atraen MN y neutrófilos</li> </ul>	Células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos	27,30
IL-18	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Promueve la diferenciación de linfocitos T<math>_H</math>1</li> <li>- Induce la producción de IFN-<math>\gamma</math> por linfocitos T</li> <li>- Aumenta actividad citotóxica de linfocitos NK</li> </ul>	Linfocitos T y células NK	30
TNF- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Regula el crecimiento y diferenciación de diversos tipos celulares</li> <li>- Promueve angiogénesis, resorción ósea y procesos trombóticos</li> <li>- Suprime el metabolismo lipogénico</li> </ul>	Neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y linfocitos T y B	27,30
MIF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece la activación</li> <li>- Inhibe migración de los macrófagos</li> </ul>	Macrófagos	30
IL-1 Ra	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividad antiinflamatoria</li> <li>- Antagonista de la IL-1, bloqueando su unión al receptor, evitando que haya una respuesta proinflamatoria</li> </ul>	MN, linfocitos, fibroblastos y células endoteliales	31
TGF- $\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efecto antiinflamatorio</li> <li>- Inhibe crecimiento, diferenciación y funciones de diversos tipos celulares</li> <li>- Promueve angiogénesis y reparación tisular</li> <li>- Estimula la producción de anticuerpos IgA</li> </ul>	Linfocitos T y B, MN, macrófagos y fibroblastos	27,30
IL-22	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efecto proinflamatorio y antiinflamatorio</li> <li>- Estimula la transcripción de genes de proteínas con actividad microbicida</li> </ul>	Queratinocitos	27,30
IL-23	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece la diferenciación</li> <li>- Induce síntesis de IL-17A e IL-17B</li> </ul>	Linfocitos T $_H$ 17	27,30
G-CSF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crecimiento y diferenciación de los precursores de los neutrófilos</li> </ul>	Neutrófilos	27,30
<b>Quimiocinas</b>			
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8 (IL-8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividad proinflamatoria</li> <li>- Reclutamiento de neutrófilos</li> </ul>	Neutrófilos	18,32
CXCL4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividad proinflamatoria</li> <li>- Agregación de plaquetas</li> </ul>	Plaquetas	27
CXCL9, CXCL10, CXCL11	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividad proinflamatoria</li> <li>- Reclutamiento de linfocitos T efectores</li> </ul>	Linfocitos T efectores	23,27
CCL2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividad proinflamatoria</li> <li>- Reclutamiento de leucocitos</li> </ul>	MN y basófilos	32

Continúa la Tabla 1: Citocinas y quimiocinas secretadas por los neutrófilos.

	Función	Célula blanco	Referencia
<b>Quimiocinas</b>			
CCL3, CCL4	- Actividad proinflamatoria - Reclutamiento de leucocitos - Interacción linfocito T-DC	Macrófagos, linfocitos NK, linfocitos T y DC	27,33
CCL17, CCL22	- Migración y activación	Linfocitos T <sub>H</sub> 2, linfocitos T reguladores y basófilos	27,33
CCL18	- Activación	Linfocitos T <sub>H</sub> 2	33
CCL19	- Migración a ganglios linfáticos	DC y linfocitos T	22,32
CCL20	- Migración a tejido linfoide intestinal	Linfocitos T <sub>H</sub> 17, linfocitos B y DC	33
CCL23	- Actividad quimiotrayente	Linfocitos T, MN y neutrófilos	34

DC = célula dendrítica. G-CSF = factor estimulante de granulocitos. GM-CSF = factor estimulante de granulocitos- monocitos. IFN = interferón. IgA = inmunoglobulina A. IL = interleucina. IRF4 = factor 4 regulador de interferón. Linfocitos T reg = linfocitos T reguladores. MIF = factor inhibidor de la migración de macrófagos. MN = monocito. NK = asesinas naturales. ROR $\gamma$ t = receptor huérfano retinoide gamma t. TGF- $\beta$  = factor de crecimiento transformador-beta. Th = linfocito t cooperador. TNF = factor de necrosis tumoral.

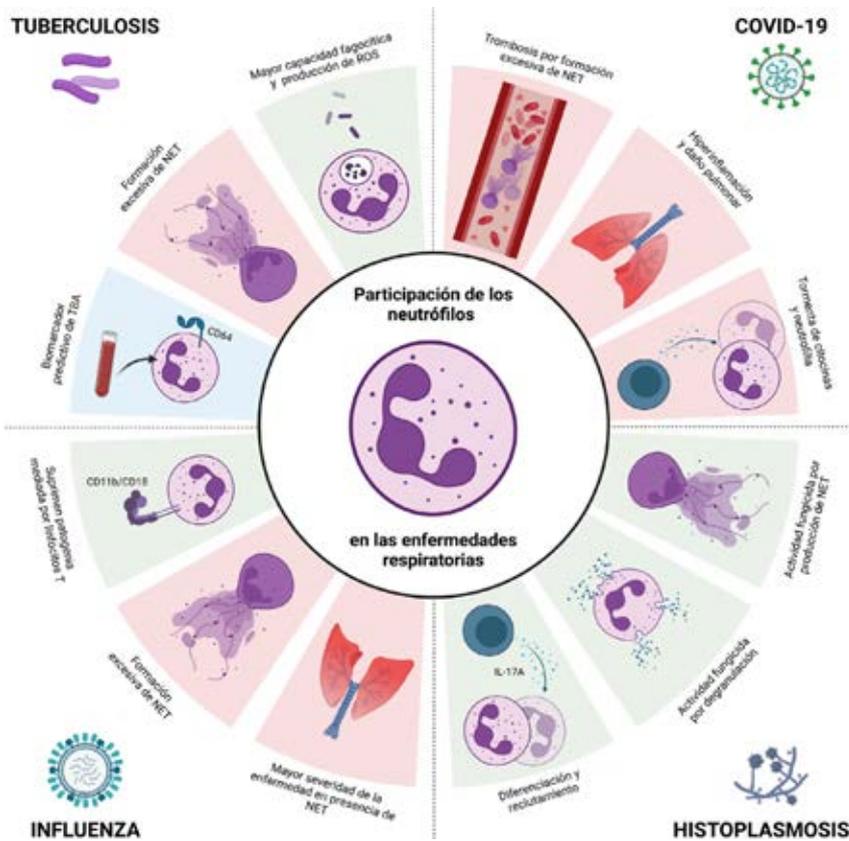


Figura 3:

**Participación de los neutrófilos en enfermedades respiratorias.** Los neutrófilos participan en la eliminación de los agentes causantes de diferentes enfermedades infecciosas; sin embargo, sus mecanismos bactericidas de respuesta rápida pueden causar daño al organismo. En enfermedades virales como el COVID-19 e influenza la neutrofilia, la producción excesiva de las NET y las citocinas proinflamatorias causan daño pulmonar severo con mal pronóstico, incluso en el COVID-19 el exceso de las NET causa la trombosis con resultados fatales. Mientras que en la tuberculosis y la histoplasmosis la neutrofilia, la producción de las NET, fagocitosis, y la degranulación son mecanismos bactericidas que participan en la patogenia de la enfermedad, sin causar daño pulmonar severo que sea directamente el causante de un mal pronóstico. NET = trampas extracelulares de neutrófilos (*Neutrophil Extracellular Traps*), ROS = especies reactivas de oxígeno (*Reactive Oxygen Species*), TBA = tuberculosis activa

Los virus de influenza A, B y C afectan a los humanos, pero sólo A y B son de importancia médica.<sup>49,51</sup> El virus de la influenza tipo A (VIA) es el más común y tiene diversos subtipos, que se clasifican de acuerdo con su variación antigénica en sus proteínas de superficie: hemaglutinina y neuraminidasa.<sup>49</sup>

Causa epidemias estacionales y se manifiestan como una enfermedad aguda con síntomas de leves a severos; sin embargo, puede complicarse llevando a hospitalización o la muerte.<sup>48,49</sup> Las complicaciones afectan a grupos de riesgo (niños o adultos mayores) y con comorbilidades

(enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas, diabetes mellitus e inmunosupresión).<sup>48</sup>

Los neutrófilos contribuyen al control de la enfermedad, y en la infección con VIA en el modelo murino, los neutrófilos y sus moléculas de adhesión (CD11b/CD18) son importantes al limitar la patología mediada por linfocitos T.<sup>52</sup> Sin embargo, aunque el virus induce una respuesta inmune innata caracterizada por infiltrado de neutrófilos en los pulmones y mecanismos que promueven la resolución de la infección, también contribuyen a la patología de la enfermedad grave.<sup>53</sup> A pesar del daño tisular, la falta de neutrófilos está asociada a mayor daño pulmonar.<sup>53,54</sup>

En pacientes con influenza, los neutrófilos y las NET están asociados a una mayor severidad.<sup>55</sup> En ratones coinfectados con VIA y *Staphylococcus aureus* hay reclutamiento excesivo de neutrófilos a los pulmones y las NET, que contribuyen a la inflamación pulmonar severa.<sup>56</sup> En forma similar, los pacientes con una infección severa por el VIA H1N1 y H7N9, tienen niveles elevados de las NET asociados con la severidad de la enfermedad y mal pronóstico.<sup>57</sup>

**3.3 Tuberculosis:** la OMS reportó 10.6 millones de nuevos casos de tuberculosis y 1.6 millones de muertes en 2021.<sup>58</sup> *M. tuberculosis* causa tuberculosis (TB) y se transmite por aerosoles. Causa la infección asintomática (TB latente) en 90-95% y la TB activa en 5-10% de las personas infectadas, causando principalmente la TB pulmonar (TBP).<sup>58-61</sup>

La protección depende de la inmunidad innata y adquirida generada. Los neutrófilos participan en la respuesta hacia *M. tuberculosis* durante la infección temprana, llevando a cabo fagocitosis, producción de ROS, citocinas y quimioquinas.<sup>62</sup> Sin embargo, aunque participan en la respuesta inmune son poco cruciales en la resolución de la enfermedad, probablemente porque son células de vida media

corta.<sup>63</sup> Participan en el reclutamiento de los macrófagos y favorecen la inflamación y la formación del granuloma para contener la infección.<sup>60,62-64</sup>

Contribuyen en la resistencia hacia la TB produciendo péptidos antimicrobianos (LL-37 y lipocalina 2) que participan en la eliminación de las micobacterias.<sup>65,66</sup> Los macrófagos fagocitan las NET generados por la infección con *M. tuberculosis* y producen IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-10 evidenciando su participación en la modulación de la respuesta inmune.<sup>67</sup> Las NET están en el plasma de pacientes con TB y el aumento se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.<sup>68,69</sup>

En la búsqueda de biomarcadores se ha encontrado aumentado el receptor Fc $\gamma$ R1 (CD64) en los neutrófilos y monocitos de pacientes con TB activa, y puede ser un biomarcador predictivo de la enfermedad.<sup>59,70</sup>

**3.4 Histoplasmosis pulmonar:** causada por la inhalación de microconidios o fragmentos de micelo de *Histoplasma capsulatum* siendo una micosis endémica que afecta a más de 60 países.<sup>71</sup> Con incidencia alta en América del Norte y en zonas tropicales de Latinoamérica con clima templado, subtropical o tropical húmedo.<sup>72</sup>

La enfermedad es benigna y asintomática en personas inmunocompetentes, pero puede evolucionar a una enfermedad pulmonar aguda, y la gravedad depende del estado inmunológico, el tiempo de exposición y la virulencia de la cepa.<sup>73</sup> En los alvéolos pulmonares, los microconidios se convierten en levaduras y son fagocitados por los macrófagos a través del receptor CR3. Sin embargo, *Histoplasma capsulatum* se multiplica e induce la apoptosis para diseminarse a otras células.<sup>74</sup> Los neutrófilos fagocitan a las levaduras opsonizadas a través de sus receptores CR1 y CR3, mientras que las no opsonizadas son reconocidas por el CD18 con la liberación de las NET.<sup>75</sup> Los componentes de los gránulos azurófilos, como BPI y catepsina G inhiben el crecimiento de las levaduras.<sup>8,76</sup>

La protección depende de la inmunidad celular; sin embargo, la producción de IL-17A, promueve la granulopoyesis, producción y reclutamiento de los neutrófilos al sitio de infección.<sup>3,4,77</sup> El estudio de fracciones subcelulares de neutrófilos ha demostrado que las levaduras favorecen la liberación de las NET y reducen su viabilidad.<sup>78</sup>

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN COVID-19

La mortalidad de los pacientes con COVID-19 (con ventilación mecánica) fue de 24-53%, en parte, debido a la interferencia de las secreciones mucopurulentas en la ventilación. Las NET de los neutrófilos contribuye a la viscosidad de las secreciones y, además, están presentes en el suero.

Existen casi 100 estudios clínicos que incluyen el uso de fármacos para inhibir la formación de NET aunque sólo 19

**Tabla 2:** Efectos tóxicos de las NET en el epitelio pulmonar y células epiteliales.

Componentes de las NET	Efecto citotóxico
Fibras de ADN	Daño alveolar difuso y hemorragia
Histonas	Incrementan la permeabilidad del endotelio
NE	Destrucción del citoesqueleto de las células endoteliales. Afecta la integridad de la barrera alveolar. Se asocia a la inflamación y trombosis por la liberación de citocinas proinflamatorias
MPO	Involucrada en la apoptosis de células epiteliales por la liberación de ROS

ADN = ácido desoxirribonucleico. MPO = mieloperoxidasa. NE = elastasa de neutrófilos. NET = trampas extracelulares de neutrófilos.

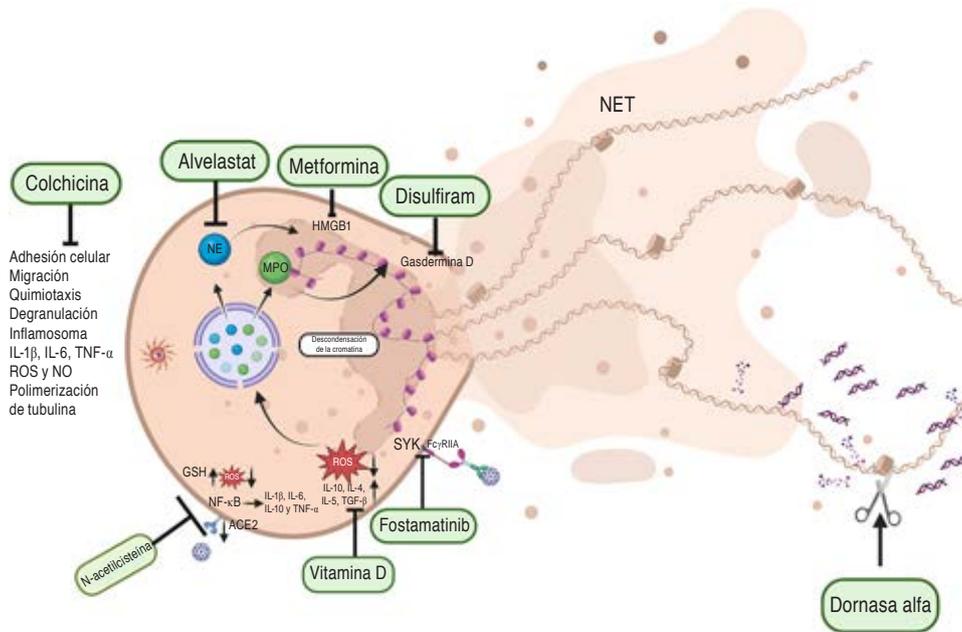


Figura 4:

## Estrategias terapéuticas en pacientes con COVID-19.

Los neutrófilos están involucrados en la inflamación y trombosis en los pacientes con COVID-19, y con la finalidad de reducir el daño al hospedero se han utilizado fármacos que intervienen en diferentes etapas de activación. (Creado con BioRender.com).

GSH = glutatión reducido, HMGB1 = High Mobility Group Box 1 (proteína de caja 1 del grupo de alta movilidad), MPO = mieloperoxidasa, NE = elastasa de neutrófilos (*Neutrophil Elastase*), NF-κB = factor nuclear kappa B, ROS = especies reactivas de oxígeno (*Reactive Oxygen Species*), TNF-α = factor de necrosis tumoral alfa.

han sido concluidos.<sup>41</sup> Los estudios han demostrado que el uso de la **dornasa alfa en aerosol** (Pulmozyme, DNasa 1 recombinante humana y mucolítico) y albuterol disminuyen la viscosidad de las secreciones al degradar el ADN, mejorando la oxigenación y reduciendo el soporte respiratorio en los pacientes.<sup>79-82</sup> Además, las complicaciones se deben a la presencia de los complejos antígeno-anticuerpo en el plasma, los cuales interactúan con los receptores FcγRIIA (CD32a) en la membrana de los neutrófilos y favorecen la formación de las NET, pues bien, el **fostamatinib** es un fármaco que inhibe la vía de activación *Spleen Tyrosine Kinase* (SYK), asociada a estos receptores reduciendo la formación de las NET.<sup>83</sup> También, hay estudios controlados en pacientes COVID-19 utilizando la **colchicina**, ya que interfiere en vías inflamatorias inhibiendo la adhesión, movilización, degranulación y quimiotaxis de los neutrófilos. Disminuye las moléculas de adhesión celular, en consecuencia, reduce la migración e interacción de los neutrófilos con las células endoteliales y su reclutamiento al sitio de inflamación. También, previene la polimerización de los microtúbulos inhibiendo la formación del NLRP3 inflamósoma reduciendo en la producción de IL-1β que previene la producción de IL-6 y TNF-α, y también inhibe la producción de ROS y *Nitric Oxide* (NO).<sup>84,85</sup>

Adicionalmente, se han propuesto el uso de fármacos para bloquear los componentes de las NET como el **alvelestat** que inhibe a la NE involucrada en la inflamación,<sup>86</sup> la **metformina** que se une a HMGB1 (*High mobility group box 1*) inhibiendo la inflamación,<sup>87</sup> el **disulfiram** que se une a la gasdermina D inhibiendo su capacidad para causar poros en la membrana y promover la formación de las

NET en pacientes COVID-19 reduciendo la inflamación y daño tisular.<sup>88</sup>

La producción de ROS es crítica ya que favorece la producción de las NET, y se han propuesto el uso de antioxidantes como **N-acetilcisteína** que tiene una función de antioxidante favoreciendo la producción del glutatión reducido que disminuye ROS; y un efecto antiinflamatorio al prevenir la unión del virus SARS-CoV-2 al receptor ACE2 e inhibe la activación del factor transcripcional NF-κB reduciendo la producción de las citocinas inflamatorias.<sup>89</sup> Se ha propuesto el uso de la **vitamina D** porque tiene acciones antiinflamatorias al incrementar la producción de IL-10, IL-4, IL-5, y TGF-β, y porque a través de mecanismos antioxidantes reduce el estrés oxidativo y la producción de ROS (Figura 4).<sup>90</sup>

## CONCLUSIONES

Los neutrófilos son importantes en la defensa del hospedero; sin embargo, en las infecciones virales como es COVID-19 se asocia a eventos inflamatorios y trombosis. El conocimiento de sus mecanismos de acción ha permitido proponer alternativas terapéuticas que puedan brindar un mejor pronóstico a los pacientes con COVID-19. Mientras que en la tuberculosis e histoplasmosis tienen participación limitada en la resolución de enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Flannagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S. The cell biology of phagocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:61-98. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132445.

2. Winkler IG, Barbier V, Wadley R, Zannettino ACW, Williams S, Lévesque JP. Positioning of bone marrow hematopoietic and stromal cells relative to blood flow in vivo: serially reconstituting hematopoietic stem cells reside in distinct nonperfused niches. *Blood*. 2010;116(3):375-85.
3. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):377-396. doi: 10.1002/jlb.4mir0220-574rr
4. Stark MA, Huo Y, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*. 2005;22(3):285-294. doi: 10.1016/j.immuni.2005.01.011
5. Ley K, Smith E, Stark MA. IL-17A-producing neutrophil-regulatory Tn lymphocytes. *Immunol Res*. 2006;34(3):229-242. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16891673/>
6. Borregaard N. Neutrophils, from Marrow to Microbes. *Immunity*. 2010;33(5):657-670. doi: 10.1016/j.immuni.2010.11.011.
7. Pérez-Figueroa E, Álvarez-Carrasco P, Ortega E, Maldonado-Bernal C. Neutrophils: Many ways to die. *Front Immunol*. 2021;12:631821. doi: 10.3389/fimmu.2021.631821.
8. Singhal A, Kumar S. Neutrophil and remnant clearance in immunity and inflammation. *Immunology*. 2022;165(1):22-43. doi: 10.1111/imm.13423.
9. Newman SL, Gootee L, Gabay JE, Selsted ME. Identification of constituents of human neutrophil azurophil granules that mediate fungistasis against *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun*. 2000;68(10):5668-5672. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992469/>.
10. Othman A, Sekheri M, Filep JG. Roles of neutrophil granule proteins in orchestrating inflammation and immunity. *FEBS J*. 2022;289(14):3932-3953. doi: 10.1111/febs.15803.
11. Uribe-Querol E, Rosales C. Phagocytosis: Our current understanding of a universal biological process. *Front Immunol*. 2020;11:1066. doi: 10.3389/fimmu.2020.01066.
12. Mylvaganam S, Freeman SA, Grinstein S. The cytoskeleton in phagocytosis and macropinocytosis. *Curr Biol*. 2021;31(10):R619-R632. doi: 10.1016/j.cub.2021.01.036.
13. Gierlikowska B, Stachura A, Gierlikowski W, Demkow U. Phagocytosis, degranulation and extracellular traps release by neutrophils-the current knowledge, pharmacological modulation and future prospects. *Front Pharmacol*. 2021;12: 666732. doi: 10.3389/fphar.2021.666732.
14. DeLeo FR, Allen LH. Phagocytosis and neutrophil extracellular traps. *Fac Rev*. 2020;9:25. doi: 10.12703/r/9-25.
15. Burgener SS, Schroder K. Neutrophil extracellular traps in host defense. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2020;12(7): a037028. doi: 10.1101/cshperspect.a037028.
16. Dryden M. Reactive oxygen species: a novel antimicrobial. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):299-303. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.08.029.
17. da Silva Dantas A. Reactive oxygen species at the interface of host-pathogen interactions. *Cell Microbiol*. 2021;23(6):e13310. doi: 10.1111/cmi.13310.
18. Valenta H, Erard M, Dupré-Crochet S, Nüße O. The NADPH Oxidase and the Phagosome. In: Hallett MH, editor. *Molecular and cellular biology of phagocytosis*. 2020. 153-177 p.
19. Winterbourn CC, Kettle AJ, Hampton MB. Reactive Oxygen Species and Neutrophil Function. *Annu Rev Biochem*. 2016;85:765-792. doi: 10.1146/annurev-biochem-060815-014442.
20. Stoiber W, Obermayer A, Steinbacher P, Krautgartner WD. The role of reactive oxygen species (ROS) in the formation of extracellular traps (ETs) in humans. *Biomolecules*. 2015;5(2):702-723. doi: 10.3390/biom5020702.
21. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134-147. doi: 10.1038/nri.2017.105.
22. Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Jyoti A. Neutrophil extracellular traps: Formation and involvement in disease progression. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2018;17(3):208-220.
23. Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: The biology of chromatin externalization. *Dev Cell*. 2018;44(5):542-553. doi: 10.1016/j.devcel.2018.01.019.
24. Ravindran M, Khan MA, Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: Physiology, pathology, and pharmacology. *Biomolecules*. 2019;9(8):365. doi: 10.3390/biom9080365.
25. Pilsczek FH, Salina D, Poon KKH, Fahey C, Yipp BG, Sibley CD, et al. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol*. 2010;185(12):7413-7425. doi: 10.4049/jimmunol.1000675.
26. Rosales C, Lowell CA, Schnoor M, Uribe-Querol E. Neutrophils: Their role in innate and adaptive immunity 2017. *J Immunol Res*. 2017;2017:9748345. doi: 10.1155/2017/9748345.
27. Montaño-Estrada LF, Rendón-Huerta EP. Citocinas. En: Pavón-Romero L, Jiménez-Martínez MC, Garcés-Alvarez ME, editors. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016. 258-297 p.
28. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(8):519-531. doi: 10.1038/nri3024.
29. Cassatella MA, Ostberg NK, Tamassia N, Soehnlein O. Biological roles of neutrophil-derived granule proteins and cytokines. *Trends Immunol*. 2019;40(7):648-664. doi: 10.1016/j.it.2019.05.003.
30. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Citocinas. In: Kuby inmunología. México, D.F.: McGrawHill Education;2014. B1-B6 p.
31. Tahtinen S, Tong AJ, Himmels P, Oh J, Paler-Martinez A, Kim L, et al. IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines. *Nat Immunol*. 2022;23(4):532-542. doi: 10.1038/s41590-022-01160-y.
32. Bojalil-Parra R, Massó-Rojas FA, Amezcu-Guerra LM. Inflamación. In: Pavón-Romero L, Jiménez-Martínez M, Garcés-Alvarez M, editors. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016. 106-131 p.
33. Palomino DC, Marti LC. Chemokines and immunity. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(3):469-473. doi: 10.1590/s1679-45082015rb3438.
34. National Library of Medicine. CCL23 [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6368>
35. Bharati S, Podder P, Mondal MRH, Podder P, Kose U. A review on epidemiology, genomic characteristics, spread, and treatments of COVID-19. In: *Data Science for COVID-19. Societal and Medical Perspectives*. Volume 2. Elsevier; 2021. 487-505 p.
36. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. (Accessed on 12 January 2023). Available from: <https://covid19.who.int>
37. Iliadi V, Konstantinidou I, Aftzoglou K, Iliadis S, Konstantinidis TG, Tsigalou C. The emerging role of neutrophils in the pathogenesis of thrombosis in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5368. doi: 10.3390/ijms22105368.
38. National Cancer Institute. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cytokine-storm>
39. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine storm in COVID-19: Immunopathogenesis

- and therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):144. doi: 10.3390/medicina58020144.
40. Maguire D, Woods M, Richards C, Dolan R, Veitch JW, Sim WMJ, et al. Prognostic factors in patients admitted to an urban teaching hospital with COVID-19 infection. *J Transl Med*. 2020;18(1):354. doi: 10.1186/s12967-020-02524-4.
  41. Blanch-Ruiz MA, Ortega-Luna R, Gómez-García G, Martínez-Cuesta MÁ, Álvarez Á. Role of neutrophil extracellular traps in COVID-19 progression: An insight for effective treatment. *Biomedicines*. 2021;10(1):31. doi: 10.3390/biomedicines10010031.
  42. Szturmowicz M, Demkow U. Neutrophil extracellular traps (NETs) in severe SARS-CoV-2 lung disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8854. doi: 10.3390/ijms22168854.
  43. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.
  44. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine*. 2020;58:102925. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925.
  45. Mulay SR, Linkermann A, Anders HJ. Necroinflammation in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):27-39. doi: 10.1681/asn.2015040405.
  46. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020;9(6): doi: 10.3390/cells9061383.
  47. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(9):515-516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1.
  48. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y.
  49. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala VKR, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. *J Med Virol*. 2021;93(8):4638-4646. doi: 10.1002/jmv.26990.
  50. World Health Organization. Influenza (Seasonal). 2023. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
  51. Blümel J, Burger R, Drosten C, Groner A, Gürtler L, Heiden M, et al. Influenza virus. *Transfus Med Hemother*. 2008;35(1):42-49. doi: 10.1159/000111480.
  52. Tak T, Rygiel TP, Karnam G, Bastian OW, Boon L, Viveen M, et al. Neutrophil-mediated suppression of influenza-induced pathology requires CD11b/CD18 (MAC-1). *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(4):492-499. doi: 10.1165/rcmb.2017-0021oc.
  53. George ST, Lai J, Ma J, Stacey HD, Miller MS, Mullarkey CE. Neutrophils and influenza: a thin line between helpful and harmful. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6):597. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/6/597>
  54. Hartshorn KL. Innate immunity and influenza A virus pathogenesis: Lessons for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:563850. doi: 10.3389/fcimb.2020.563850.
  55. Tang BM, Shojaei M, Teoh S, Meyers A, Ho J, Ball TB, et al. Neutrophils-related host factors associated with severe disease and fatality in patients with influenza infection. *Nat Commun [Internet]*. 2019;10(1):3422. doi: 10.1038/s41467-019-11249-y.
  56. Yi T, Ding W, Hao Y, Cen L, Li J, Shi X, et al. Neutrophil extracellular traps mediate severe lung injury induced by influenza A virus H1N1 in mice coinfecting with *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog*. 2022;166:105558. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105558.
  57. Zhu L, Liu L, Zhang Y, Pu L, Liu J, Li X, et al. High level of neutrophil extracellular traps correlates with poor prognosis of severe Influenza A infection. *J Infect Dis*. 2018;217(3):428-437. doi: 10.1093/infdis/jix475.
  58. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. 2022; Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
  59. Rojas-Valles EU, Sánchez-Godínez JY, Bautista-González AI, et al. Biomarcadores exosomales: nuevas perspectivas para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades respiratorias. *Neumol Cir Torax*. 2021;80(4):269-285. doi: 10.35366/103452.
  60. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
  61. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019;393(10181):1642-1656. doi: 10.1016/s0140-6736(19)30308-3.
  62. Muefong CN, Sutherland JS. Neutrophils in tuberculosis-associated inflammation and lung pathology. *Front Immunol*. 2020;11:962. doi: 10.3389/fimmu.2020.00962.
  63. Hilda JN, Das S, Tripathy SP, Hanna LE. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate Immun*. 2020;26(4):240-247. doi: 10.1177/1753425919881176.
  64. Herrera MT, Guzmán-Beltrán S, Bobadilla K, Santos-Mendoza T, Flores-Valdez MA, Gutiérrez-González LH, et al. Human pulmonary tuberculosis: Understanding the immune response in the bronchoalveolar system. *Biomolecules*. 2022;12(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36009042/>
  65. Jacobo-Delgado YM, Torres-Juarez F, Rodríguez-Carlos A, Santos-Mena A, Enciso-Moreno JE, Rivas-Santiago C, et al. Retinoic acid induces antimicrobial peptides and cytokines leading to *Mycobacterium tuberculosis* elimination in airway epithelial cells. *Peptides*. 2021;142: 170580. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033876/>
  66. Chai Q, Lu Z, Liu CH. Host defense mechanisms against *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(10):1859-1878. doi: 10.1007/s00018-019-03353-5.
  67. Braian C, Hoge V, Stendahl O. *Mycobacterium tuberculosis*-induced neutrophil extracellular traps activate human macrophages. *J Innate Immun*. 2013;5(6):591-602. doi: 10.1159/000348676
  68. van der Meer AJ, Zeerleder S, Blok DC, Kager LM, Lede IO, Rahman W, et al. Neutrophil extracellular traps in patients with pulmonary tuberculosis. *Respir Res*. 2017;18(1):181. doi: 10.1186/s12931-017-0663-1.
  69. Moreira-Teixeira L, Stimpson PJ, Stavropoulos E, Hadebe S, Chakravarty P, Ioannou M, et al. Type I IFN exacerbates disease in tuberculosis-susceptible mice by inducing neutrophil-mediated lung inflammation and NETosis. *Nat Commun [Internet]*. 2020;11(1): 5566. doi: 10.1038/s41467-020-19412-6.
  70. Gatti A, Ceriani C, De Paschale M, Magnani C, Villa M, Viganò P, et al. Quantification of neutrophil and monocyte CD64 expression: A predictive biomarker for active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(2):196-201. doi: 10.5588/ijtld.19.0147.
  71. Saullo JL, Miller RA. Updates on histoplasmosis in solid organ transplantation. *Curr Fungal Infect Rep*. 2022;16(4):165-178. doi: 10.1007/s12281-022-00441-1.
  72. Negroni R. Histoplasmosis en América Latina. *Biomedica*. 2011;31(3):301-304. doi: 10.7705/biomedica.v31i3.597.

73. Valdez AF, Miranda DZ, Guimarães AJ, Nimrichter L, Nosanchuk JD. Pathogenicity & virulence of *Histoplasma capsulatum* - A multifaceted organism adapted to intracellular environments. *Virulence*. 2022;13(1):1900-1919. doi: 10.1080/21505594.2022.2137987.
74. Pitangui N de S, Sardi J de CO, Voltan AR, dos Santos CT, da Silva J de F, da Silva RAM, et al. An intracellular arrangement of *Histoplasma capsulatum* yeast-aggregates generates nuclear damage to the cultured murine alveolar macrophages. *Front Microbiol*. 2016;6:1526. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26793172/>
75. Newman SL, Gootee L, Gabay JE. Human neutrophil-mediated fungistasis against *Histoplasma capsulatum*. Localization of fungistatic activity to the azurophil granules. *J Clin Invest*. 1993;92(2):624-631. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8349801/>
76. Ray SC, Rappleye CA. Flying under the radar: *Histoplasma capsulatum* avoidance of innate immune recognition. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;89:91-98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551572/>
77. Puerta-Arias JD, Mejía SP, González A. The role of the Interleukin-17 axis and neutrophils in the pathogenesis of endemic and systemic mycoses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10: 595301. doi: 10.3389/fcimb.2020.595301.
78. Thompson-Souza GA, Santos GMP, Silva JC, Muniz VS, Braga YAV, Figueiredo RT, et al. *Histoplasma capsulatum*-induced extracellular DNA trap release in human neutrophils. *Cell Microbiol*. 2020;22(7): e13195. doi: 10.1111/cmi.13195.
79. Okur HK, Yalcin K, Tastan C, Demir S, Yurtsever B, Karakus GS, et al. Preliminary report of in vitro and in vivo effectiveness of dornase alfa on SARS-CoV-2 infection. *New Microbes New Infect*. 2020;37:100756. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100756.
80. Toma A, Darwish C, Taylor M, Harlacher J, Darwish R. The use of dornase alfa in the management of COVID-19-associated adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021: 8881115. doi: 10.1155/2021/8881115.
81. Weber AG, Chau AS, Egeblad M, Barnes BJ, Janowitz T. Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically ventilated COVID-19 patients: a case series. *Mol Med*. 2020;26(1):91. doi: 10.1186/s10020-020-00215-w.
82. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm*. 2020;2020: 8829674. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33343232/>
83. Strich JR, Ramos-Benitez MJ, Randazzo D, Stein SR, Babyak A, Davey RT, et al. Fostamatinib inhibits neutrophils extracellular traps induced by COVID-19 patient plasma: a potential therapeutic. *J Infect Dis*. 2021;223(6):981-984. doi: 10.1093/infdis/jiaa789.
84. Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an old drug, new use. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;6(4):137-145. doi: 10.1007/s40495-020-00225-6.
85. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: The case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):550-557. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219174.
86. Liu Y, Jiang P, An L, Zhu M, Li J, Wang Y, et al. The role of neutrophil elastase in aortic valve calcification. *J Transl Med [Internet]*. 2022;20(1):167. Available from: doi: 10.1186/s12967-022-03363-1.
87. Horiuchi T, Sakata N, Narumi Y, Kimura T, Hayashi T, Nagano K, et al. Metformin directly binds the alarmin HMGB1 and inhibits its proinflammatory activity. *J Biol Chem [Internet]*. 2017;292(20):8436-8546. doi: 10.1074/jbc.M116.769380.
88. Silva CMS, Wanderley CWS, Veras FP, Gonçalves AV, Lima MHF, Toller-Kawahisa JE, et al. Gasdermin-D activation by SARS-CoV-2 triggers NET and mediate COVID-19 immunopathology. *Crit Care*. 2022;26(1):206. doi: 10.1186/s13054-022-04062-5.
89. Izquierdo-Alonso JL, Pérez-Rial S, Rivera CG, Peces-Barba G. N-acetylcysteine for prevention and treatment of COVID-19: Current state of evidence and future directions. *J Infect Public Health*. 2022;15(12):1477-1483. doi: 10.1016/j.jiph.2022.11.009.
90. Abdrabbo M, Birch CM, Brandt M, Cicigoi KA, Coffey SJ, Dolan CC, et al. Vitamin D and COVID-19: a review on the role of vitamin D in preventing and reducing the severity of COVID-19 infection. *Protein Sci*. 2021;30(11):2206-2220. doi: 10.1002/pro.4190.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.