



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades “Antonio Fragat Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”

Tesis:
“Índice linfocito-eosinófilo en COVID-19: Propuesta de un nuevo modelo de factor pronóstico.”

Para obtener el título de:
Especialista en Medicina Interna

Presenta:

Dra. María Esther Manrique Cerino
Dr. Ángel de Jesús Ramírez Rivera

Asesores de Tesis:
Dr. Luis Francisco Pineda Galindo
Dra. Gabriela Medina García

Ciudad de México Enero 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Titular del curso de especialización de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades “Dr Antonio Fragat Mouret” Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Luis Pineda Galindo

Asesor de Tesis, Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades “Dr Antonio Fragat Mouret” Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Gabriela Medina García

Asesor de Tesis, Profesor adjunto del Curso de Especialización de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades “Dr Antonio Fragat Mouret” Centro Médico Nacional La Raza

Dra. María Esther Manrique Cerino

Tesista

Dr. Ángel de Jesús Ramírez Rivera

Tesista

No. Protocolo de Investigación R-2021-3501-017

Índice

Resumen	4
Introducción	6
Material y métodos	10
Resultados	13
Discusión	23
Conclusión	27
Bibliografía	28
Anexos	33

Resumen

Título: “Índice linfocito-eosinófilo en COVID-19: Propuesta de un nuevo modelo de factor pronóstico”.

Objetivo: Determinar la utilidad pronóstica del índice linfocito-eosinófilo (ILE) en pacientes hospitalizados con neumonía moderada y severa por COVID-19.

Material y métodos: Estudio analítico, longitudinal, retrospectivo, observacional. Se incluyeron 300 pacientes con prueba RT-PCR SARS-CoV-2 positiva, hemograma de ingreso, a las 72 horas y al egreso; así como proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica durante su hospitalización. Se formaron 2 grupos de acuerdo a severidad de la enfermedad (criterios de Kigali), 109 pacientes casos moderados y 191 severos. Se determinó el ILE en ambos grupos al ingreso, 72 horas y egreso. Se efectuó la prueba de Friedman para diferencias del ILE en los distintos tiempos. Se realizó curva ROC y se estableció el punto de corte del ILE.

Resultados: La mediana de edad en pacientes con mejoría clínica fue de 55 años y en defunciones 65 años ($p = 0.0001$). En la muestra general, predominó el género masculino; 187 pacientes (62.5%). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial, seguido de diabetes tipo 2. El ILE de 10 o más, a las 72h de hospitalización fue predictor de mejoría clínica, encontrando área bajo la curva (AUC) de 0.597 (IC 95% 0.530-0.663), sensibilidad 62%, especificidad 58%, valor predictivo negativo 74%. Un ILE de 13 o más, a las 72h de hospitalización fue predictor de supervivencia, con AUC de 0.589 (IC 95% 0.522-0.656) $p=0.010$, sensibilidad 50%, especificidad 66%, valor predictivo positivo de 71%.

Conclusión: El ILE es un marcador de mejoría clínica y supervivencia a las 72h en pacientes hospitalizados por enfermedad por COVID-19.

Palabras Clave: COVID-19, índice linfocito-eosinófilo (ILE), linfopenia, eosinopenia.

Summary

Title: "Lymphocyte-eosinophil index in COVID-19: Proposal for a new prognostic factor model".

Objective: To determine the prognostic usefulness of the lymphocyte-eosinophil index (LEI) in hospitalized patients with moderate and severe pneumonia due to COVID-19.

Material and methods: Analytical, longitudinal, retrospective, observational study. Were included 300 patients with a positive SARS-CoV-2 RT-PCR test, a complete blood count at admission, at 72 hours and at discharge; as well as C-reactive protein and lactic dehydrogenase during their hospitalization. Two groups were formed according to the severity of the disease (Kigali criteria), 109 moderate cases and 191 severe cases. The LEI was determined in both groups at admission, 72 hours and discharge. The Friedman test was performed for LEI differences at different times. ROC curve was made and the cut-off point of the LEI was established.

Results: The median age in patients with clinical improvement was 55 years and those who died, 65 years ($p = 0.0001$). In the general sample, the male gender predominated; 187 patients (62.5%). The most frequent comorbidity was arterial hypertension, followed by type 2 diabetes. The LEI of 10 or more, at 72h of hospitalization was a predictor of clinical improvement, finding area under the curve (AUC) of 0.597 (95% CI 0.530-0.663), sensitivity 62%, specificity 58%, negative predictive value 74%. An LEI of 13 or more, at 72h of hospitalization, was a predictor of survival, with AUC of 0.589 (95% CI 0.522-0.656) $p = 0.010$, sensitivity 50%, specificity 66%, positive predictive value of 71%.

Conclusion: LEI is a biomarker of clinical improvement and survival at 72h in patients hospitalized for COVID-19 disease.

Key Words: COVID-19, lymphocyte-eosinophilic index (LEI), lymphopenia, eosinopenia.

Introducción

En diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, China, un nuevo coronavirus se identificó como causa de un brote de neumonía grave y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa. El agente infeccioso causal fue denominado SARS-CoV-2, un nuevo virus que produce la enfermedad que a la fecha se ha nombrado como COVID-19. Esta enfermedad se ha diseminado al resto del mundo y fue declarada pandemia por la OMS el 6 de abril del 2020 (1). Dentro del manejo de esta pandemia se ha hecho énfasis en la identificación y contención de los casos, además de vigilancia epidemiológica de casos sospechosos (6). Dado que la evolución de la enfermedad dependerá en gran medida de factores de riesgo, temporalidad del desarrollo del cuadro clínico y severidad establecida al momento del diagnóstico, se han implementado algunos exámenes de laboratorio como factores pronósticos (1).

Desde el inicio se estableció que el virus SARS-CoV-2 posee una alta capacidad de transmisión dado al poco tiempo del inicio de la diseminación global; se identificaron una gran proporción de pacientes asintomáticos o con síntomas leves; ello condujo a la clasificación de la enfermedad COVID-19 como leve, moderada y severa de acuerdo con las características clínicas (4,5).

No obstante, algunos pacientes presentaban un deterioro clínico progresivo de la enfermedad a pesar de haber iniciado como un cuadro de COVID-19 leve. Esto obligó a identificar algunos factores de riesgo y biomarcadores de la enfermedad para establecer un pronóstico temprano de deterioro, mortalidad y sobrevida. Por ello diversos estudios se han llevado a cabo obteniendo resultados concordantes en diversos países (6).

Dentro de los parámetros encontrados destaca la interleucina-6, el dímero D y la ferritina sérica. Sin embargo, uno de los mayores problemas que enfrentan los

diversos sistemas de salud en el mundo es la escasa disponibilidad de dichos biomarcadores (8,9). Sin mencionar el valor monetario, no se cuenta con los reactivos necesarios para realizar dichos laboratorios en algunos hospitales o instituciones de salud pública de manera inmediata. Ante esta dificultad de acceso rápido a dichos parámetros de laboratorio, es posible realizar algunos otros exámenes de manera alternativa como una vía rápida de evaluación para establecer un pronóstico temprano en los pacientes que se ingresan al área hospitalaria.

Dentro de los parámetros más accesibles y disponibles en cualquier unidad hospitalaria que maneja pacientes hospitalizados por COVID-19, se encuentran los citométricos que incluyen: la cuenta total de leucocitos, el número de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, que son los que han mostrado diferencias significativas, no solo al momento del diagnóstico, sino también como factores de riesgo para severidad y pronóstico (8,10).

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad se ha considerado la participación de las células sanguíneas de la cuenta leucocitarias, principalmente los linfocitos y de manera indirecta los eosinófilos. Al infectar las células del tracto respiratorio superior e inferior, inicia la fase de replicación viral la cual se establece como período de ventana asintomático con una duración de 5 a 7 días aproximadamente; posterior a ello le siguen 3 semanas de instauración de síntomas con afección sistémica variable y principalmente afección respiratoria de grado variable según las características de comorbilidad del paciente. Durante estas dos semanas es probable la inducción hacia un cuadro de disregulación inmunológica denominado “tormenta de citocinas”. Seguido de esta fase inflamatoria, se ha descrito una “Fase de supresión inmune” caracterizado por una sustancial y mantenida reducción de linfocitos, en especial de células T CD4+ y CD8+ (3).

La linfopenia se ha asociado como un factor patológico y de severidad, dentro de COVID 19. Dentro de los estudios que se han realizado en pacientes con COVID 19 severo, se ha detectado un perfil con disminución de Células T de memoria y Células T CD8 citotóxicos, asociado a una disminución de las mismas a nivel periférico.

Además se ha descrito sobreactivación de las células T, manifestada por un incremento de T-Helper (Th)17 y una alta toxicidad de las células T CD8+ lo cual supone una injuria inmune severa. Es por eso que pacientes con cuadros graves de COVID-19 han presentado cuenta linfocitaria media de 800 células/microlitro (valores normales 1000-4000 células/microlitro). También que se ha propuesto que población de riesgo como adultos mayores quienes ya presenta cuentas linfocitarias bajas per se, desarrollan cuadro más severos de la enfermedad (2, 3).

La eosinopenia ha sido reportada en múltiples estudios. Si bien la eosinopenia ha sido utilizada como un marcador pronóstico dentro de infecciones bacterianas, inclusive para sepsis o neumonías bacterianas (10,11, 14). En un estudio se encontró que el 70% de los pacientes con neumonía por COVID-19 presentaba eosinopenia comparado con solo el 16.7% de un grupo control de neumonía bacteriana. De acuerdo a esto se propone que la eosinopenia es un marcador de severidad en la enfermedad COVID-19. Se han propuesto algunas teorías para explicar este fenómeno. La primera que propone un estado de agotamiento inmune representado por una alta migración de eosinófilos de sangre periférica a los órganos infectados. También se ha propuesto una respuesta tipo 1 continua y potente, que antagoniza la respuesta tipo 2, en la que se incluye IL-5 que promueve la activación y supervivencia eosinofílica. Además de una inhibición del egreso de eosinófilos de la médula ósea, bloqueo de la eosinopoyesis, poca expresión de receptores de citocinas y factores de adhesión, e inclusive apoptosis de eosinófilos inducida por Interferón tipo 1 (gamma) liberado durante la infección aguda (2).

La eosinopenia se correlaciona con la presencia de linfopenia absoluta, y ambas parecen correlacionarse con la severidad de los casos. Solo se ha observado una recuperación de la cuenta de eosinófilos en pacientes con mejoría del cuadro después de 2 semanas (7, 10, 12)

La eosinopenia es definida como $<0.01 \times 10^9$, sin embargo en algunos estudios asociada a COVID 19, se ha encontrado en recuentos de hasta 0 células por uL, con una media de 23 células/uL (10). En estudios en donde se determinó el área bajo la curva, la cantidad específica fue $<0.02 \times 10^9$ (9).

Los perfiles hematológicos de los pacientes con COVID-19 al momento de la admisión son muy variados, al realizarse un seguimiento de los casos, quienes progresan cuentan con hallazgos comunes, sobre todo en aquellos que no sobreviven; estos son la linfopenia, eosinopenia y la trombocitopenia, mientras que aquellos que sobreviven a dichos cuadros severos presentan una significativa recuperación de la cuenta de dichas células hematológicas. (8).

Se concluyó que los casos severos con desenlace fatal mostraron eosinopenia más linfopenia en niveles más bajos que aquellos con cuadros moderados que sobrevivieron (8, 10)

Si bien hay muchos hallazgos de laboratorio que se encuentran en los pacientes con cuadros moderados de COVID-19, dímero D elevado, deshidrogenasa láctica elevada, proteína C reactiva y ferritina; la linfopenia ha adquirido un valor pronóstico importante en la progresión de estos cuadros a casos severos (4). Los cuadros severos se han definido como aquellos en lo que se presenta disnea, frecuencia respiratoria >30 rpm, una saturación de oxígeno de 93% o menos, con una PaO_2/FiO_2 de menos de 300mmHg o infiltrados de más del 50% de los campos pulmonares en las primeras 24-48 horas de iniciado los síntomas (5).

De los anteriores parámetros hematológicos no todos han sido lo suficientemente significativos para discriminar como factores de pronóstico en neumonía por COVID-19 y neumonía no COVID-19. Si bien se cuenta con índices hematológicos como el índice neutrófilo-linfocito, con alto valor pronóstico en cuadros de neumonía bacteriana; en neumonías de tipo viral como por SARS-CoV-2, su valor aún es controversial (13). En COVID-19 la situación es completamente diferente, ya que en estos pacientes se observa alteración de otras líneas hematológicas con alta sensibilidad (linfopenia 72%, eosinopenia 74.7%) y especificidad (linfopenia 96%, eosinopenia 68.7%) (9). Además de mencionar que ambos parámetros han sido correlacionados de manera aislada con otros marcadores pronósticos con mayor significancia, como lo es la proteína C reactiva. (9). Por ello se generó el interés de proponer un nuevo modelo predictor de deterioro clínico que evalúe la sobrevida de los pacientes a través del hemograma.

Material y métodos

El tipo de estudio realizado fue analítico, longitudinal, retrospectivo, observacional y comparativo.

Se incluyeron a pacientes con prueba positiva para SARS-CoV-2 ingresados en el hospital de Especialidades de Centro Medico La Raza, de abril 2020 a diciembre 2020. Se consideraron pacientes con criterios de inclusión a aquellos que cursaran con enfermedad por COVID-19 hospitalizados con definición de caso confirmado, ambos sexos, mayores de 18 años, con hemograma de ingreso, a las 72 horas y al egreso. Además de ello se consideró que se debía contar con proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica al menos con una determinación de dichos parámetros al inicio de su hospitalización. No se consideraron para su inclusión en el estudio, pacientes con antecedentes de neoplasias sólidas y hematológicas; que tuviesen infecciones bacterianas o micóticas identificadas al ingreso; pacientes con insuficiencia hepática CHILD B o C; enfermedad renal crónica terminal; pacientes con historia de alergia o atopia; uso previo de esteroides 7 días previos a la hospitalización y uso de inmunosupresores. Se consideraron para no inclusión, ya que todas estas características previamente mencionadas influyen en el conteo leucocitario de eosinófilos. Se excluyeron todos aquellos pacientes que contaran con menos del 80% de los parámetros a estudiar, durante su hospitalización o sin expediente clínico completo o que hubieran muerto previo a la toma de muestra para RT-PCR confirmatoria para SARS-CoV-2.

Se tomó una cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado de neumonía por SARS-CoV-2 con cuadro severo y desenlace fatal; comparado con controles de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 leve o moderado, con egreso por mejoría. En ambos grupos se tomó registro de características demográficas, comorbilidades y se determinó la severidad del cuadro, con posterior recolección de los parámetros del hemograma al ingreso, a las 72 horas y al egreso. El índice

linfocito-eosinófilo (ILE) se obtuvo mediante la división del recuento total de linfocitos (numerador) entre el número total de eosinófilos (denominador).

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Dentro de la cohorte de pacientes con COVID-19, se clasificó la severidad de los casos como moderados y severos de acuerdo con el índice SatO₂/FiO₂ por criterios de Kigali 2016 (17); aquellos con índice SatO₂/FiO₂ menor a 315 clasificaron como COVID-19 severo y un rango mayor a dicho parámetro se consideró COVID-19 moderado. Se realizó una comparación de medias y medianas de acuerdo a la distribución de las variables con prueba de T de student y U de Mann-Whitney. La estadística inferencial se realizó con prueba de Friedman para contrastar los resultados obtenidos al ingreso, a las 72h y al egreso en el conteo de eosinófilos, linfocitos y el ILE (casos moderados y severos).

En ambos grupos (pacientes con neumonía moderada o severa por COVID-19) se determinó la asociación de variables cualitativas por medio de la prueba Chi cuadrada, considerando estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05.

Para el ILE se determinó la sensibilidad y especificidad por curva ROC además de calcular el índice de Youden para determinar el punto de corte de mayor utilidad. Se realizó una correlación en donde se utilizó el método Pearson o Spearman de acuerdo con la distribución de las variables entre el ILE y otros parámetros (proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, índice neutrófilo-linfocito) para calcular el coeficiente de correlación.

Resultados

Se revisaron 3000 expedientes electrónicos de pacientes con prueba RT-PCR SARS-CoV-2 positiva, de los cuales se incluyeron 300 pacientes. Para fines de estudio, se formaron 2 grupos de acuerdo con la severidad de la enfermedad. Como casos moderados se incluyeron 109 pacientes y para casos severos, 191 pacientes. La mediana de edad para el grupo de casos moderados fue de 56 años (17-90 años) y en los severos de 61 años (28-93 años).

De la muestra total se recabó información sobre la sintomatología reportada por los pacientes a su ingreso hospitalario; siendo la fiebre el síntoma más prevalente, seguido de disnea y tos, la fiebre alcanzó una significancia estadística <0.05 en los casos severos, la comparación de ambos grupos, se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Sintomatología al ingreso hospitalario.

Variables	Caso moderado n =109 (%)	Caso severo n = 191 (%)	P
Fiebre	70 (66)	130 (67)	0.042^x
Tos	58 (54.7)	98 (50.5)	0.585 ^x
Cefalea	24 (22.6)	51(26.3)	0.629 ^x
Disnea	52 (49.1)	104 (53.6)	0.065 ^x
Mialgias	32 (30.2)	56 (28.9)	0.244 ^x
Artralgias	27 (25.5)	55 (28.4)	0.326 ^x
Rinorrea	3 (2.8)	5 (2.6)	0.476 ^x
Diarrea	11 (10.4)	14 (7.2)	0.746 ^x
Dolor torácico	10 (9.4)	9 (4.6)	0.048^x
Anosmia	5 (4.7)	9 (4.6)	0.919 ^x
Disgeusia	4 (3.8)	6 (3.1)	0.257 ^x
Otros síntomas	27 (25.5)	40 (20.6)	0.277 ^x

^x: Prueba de Chi cuadrada.

*: Significancia estadística.

Respecto a las comorbilidades, se documentó una alta prevalencia de hipertensión arterial sistémica, seguido de diabetes tipo 2. En la variable “otros”, fueron 75 pacientes en donde incluyeron patologías como sobrepeso, síndrome coronario agudo e hiperplasia prostática benigna; sin embargo, no tuvo significancia estadística. El resto de las características se encuentran representadas en la **Tabla 2**. Otro hallazgo fue la alta prevalencia de tabaquismo en el grupo de las defunciones, siendo estadísticamente significativo ($p = 0.007$). La asociación del índice $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ bajo (<315) con el requerimiento de ventilación mecánica, fue mayor en el grupo de casos severos ($p = 0.0001$).

Tabla 2. Características generales de los pacientes según su severidad.

Variables	Caso moderado n =109 (%)	Caso severo n = 191 (%)	P
Edad (años) ^a	56 (47-68)	61 (49-69)	0.171 ^u
Género			
Femenino	42 (39.6)	70 (36.1)	0.645 ^x
Masculino	64 (60.4)	123 (63.4)	
Estancia hospitalaria (días) ^a	9 (7-15)	9 (7-12)	0.417 ^u
SatO₂/FiO₂	380.9 (333-419)	272.7 (215-286)	0.0001^{u*}
Ventilación mecánica	20 (18.9)	71 (36.6)	0.0001^x
Comorbilidades			
Presente	85 (80.2)	161 (83)	0.546 ^x
Obesidad	14 (13.2)	29 (14.9)	0.681 ^x
Diabetes Tipo 2	37 (34.9)	73 (37.6)	0.640 ^x
Hipertensión arterial sistémica	43 (40.6)	85 (43.8)	0.587 ^x

Enfermedad	2 (1.9)	3 (1.5)	
Pulmonar			0.826 ^x
Obstructiva Crónica			
Cardiopatía	7 (6.6)	9 (4.6)	0.469 ^x
isquémica crónica			
Hipotiroidismo	2 (1.9)	7 (3.6)	0.403 ^x
Enfermedad renal	2 (1.9)	0 (0.0)	0.055 ^x
crónica no terminal			
Tabaquismo	9 (8.5)	13 (6.7)	0.570 ^x
Valvulopatías	1 (0.9)	4 (2.1)	0.583 ^x
Otros	28 (26.4)	47 (24.2)	0.359 ^x
Tipo de Egreso			
Mejoría clínica	84 (79.2)	105 (54.1)	0.0001^{x*}
Defunción	22 (20.8)	89 (45.9)	

^a: Mediana y rango intercuartiles.

^u: Prueba U de Mann-Whitney.

^x: Prueba de chi cuadrada.

^{*}: Significancia estadística.

De igual manera, se analizaron las mismas características segmentando a la población de acuerdo con el tipo de egreso, aquellos que presentaron mejoría clínica (189 pacientes) y defunciones (111 pacientes).

La mediana de edad en los pacientes con mejoría clínica fue de 55 años y en las defunciones de 65 años, encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$). En la muestra general, predominó el género masculino; al evaluar el desenlace clínico, este género predominó también en el grupo de mejoría clínica siendo estadísticamente significativo ($p = 0.032$). Las demás características de acuerdo con el tipo de egreso se reflejan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Características generales de los pacientes según su tipo de egreso.

Variables	MEJORÍA n = 189	DEFUNCIÓN n = 111	P
Edad (años) ^a	55 (45-66)	65 (56-73)	0.0001^{u*}
Género			
Femenino	80 (42.3)	32 (28.2)	0.032^{X*}
Masculino	109 (57.7)	78 (70.3)	
Estancia hospitalaria (días) ^a	9 (7-13)	9 (7-13)	0.807 ^u
SatO ₂ /FiO ₂	306.6 (273-373)	272 (190-309)	0.0001^{u*}
Ventilación mecánica	20 (18.9)	71 (36.6)	0.0001^{X*}
Comorbilidades			
Presente	149 (78.8)	97 (87.4)	0.063 ^X
Obesidad	31 (16.4)	12 (10.8)	0.182 ^X
Diabetes tipo 2	69 (36.5)	41 (36.9)	0.941 ^X
Hipertensión arterial sistémica	69(36.5)	59 (53.2)	0.005^{X*}
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	2 (1.1)	3 (2.7)	0.283 ^X
Cardiopatía isquémica crónica	7 (3.7)	9 (8.1)	0.101 ^X
Hipotiroidismo	7 (3.7)	2 (1.8)	0.351 ^X
Enfermedad renal crónica no terminal	2 (1.1)	0 (0.0)	0.077 ^X
Tabaquismo	8 (4.2)	14 (12.6)	0.007^{X*}
Valvulopatías	1 (0.5)	4 (3.6)	0.100 ^X
Otros	44 (23.3)	31 (27.9)	0.509 ^X
Severidad			0.0001^{X*}
Moderado	84 (44.4)	22 (19.8)	

Severo	105 (55.6)	89 (80.2)
---------------	------------	-----------

^a: Mediana y rango intercuartiles.

^u: Prueba U de Mann-Whitney.

^x: Prueba de chi cuadrada.

^{*}: Significancia estadística.

Se evaluaron parámetros de laboratorio de los pacientes a lo largo de su estancia hospitalaria, observando en general niveles más elevados de leucocitos en los casos severos. Varios de los pacientes incluidos, presentaron un conteo de cero eosinófilos al ingreso y a las 72 horas, lo cual influyó en el resultado del índice linfocito-eosinófilo ya que presentaba un resultado igual a cero.

El índice linfocito-eosinófilo fue mayor en el grupo moderado en comparación con el grupo severo al tercer día y al egreso, tal como se observa en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Evolución de parámetros inflamatorios.

Caso moderado			
Variables	Ingreso	Tercer día	Egreso
Leucocitos	8200 (6375-1235)	7850 (5600-10475)	7300 (5900-11075)
Neutrófilos	6629 (5033-10373)	6030 (3911-9058)	5061 (3691-8762)
Linfocitos	897 (610-1286)	938 (618-1197)	1163 (716-1703)
Eosinófilos	6.5 (0-21.5)	22 (0-60)	46.6 (10-111)
ILE	14.5 (0-60)	15.2 (0-40)	16.5 (6-40)
Caso severo			
Variables	Ingreso	Tercer día	Egreso
Leucocitos	9300 (6900-12725)	9400 (6700-12025)	9000 (6300-12700)
Neutrófilos	7718 (5579-10921)	7714 (5235-10639)	7085 (4142-10693)
Linfocitos	926 (589-13026)	747 (506-1273)	987 (580-1691)
Eosinófilos	6.3 (0-16.5)	10 (0-75)	28.3 (5.5 -116)
ILE	14.3 (0-76)	6.2 (0-25)	13.1 (3.7-39)

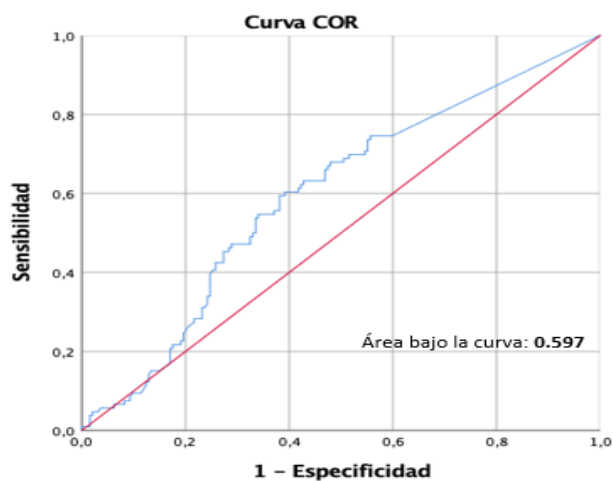
ILE: Índice linfocito-eosinófilo.

$\text{Índice Linfocito-eosinófilo} = \frac{\text{Número Total de Linfocitos}}{\text{Número Total de Eosinófilos}}$

Al revisar la distribución general de índice linfocito-eosinófilo en la muestra total se encuentra significancia estadística a las 72 horas ($p = 0.0001$). Se efectuó la prueba de Friedman para comparación de las medianas en grupos relacionados, encontrando diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos (moderado y severo) igualmente a las 72 horas en ambos grupos ($p = 0.0001$).

Se realizó curva ROC para establecer el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad para el índice linfocito-eosinófilo al ingreso como predictor de mortalidad, sin encontrarse un valor significativo. Sin embargo, el índice linfocito-eosinófilo de 10 o más, a las 72 horas de hospitalización fue predictor de mejoría clínica, encontrando un área bajo la curva (AUC) de 0.597 (IC 95%, 0.530-0.663), con un punto de corte de índice linfocítico eosinófilo de 10 ($p = 0.006$), sensibilidad de 62%, especificidad de 58%, valor predictivo positivo de 45% y valor predictivo negativo de 74%, como se aprecia en la **Figura 1**. Cabe mencionar que 43.7% de las defunciones presentaron un índice linfocito-eosinófilo de 0.

Figura 1. Curva ROC ILE (72 horas) como predictor de mejoría clínica



Coordenadas de la curva (ILE a las 72 horas de hospitalización)		
Positivo si es \geq	Sensibilidad	1 – Especificidad
-1,000	1,000	1,000
,833	,745	,598
1,740	,745	,593
2,792	,745	,567
3,229	,745	,562
3,837	,736	,557
4,084	,736	,552
5,083	,708	,546
5,211	,698	,546
5,407	,698	,541
5,598	,698	,536
5,738	,698	,531
6,043	,689	,510
6,571	,679	,490
6,798	,679	,485
7,185	,679	,479
7,896	,642	,469
8,131	,632	,469
8,396	,632	,464
8,739	,632	,448
8,944	,632	,443
9,091	,632	,438
9,731	,623	,428
10,017	,623	,423
10,378	,613	,423

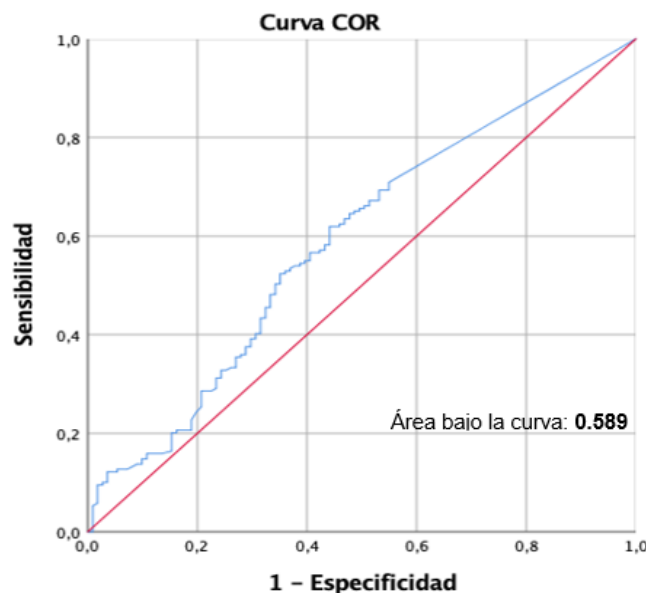
ILE a las 72 horas

	Moderado	Severo
ILE (+)	66	82
ILE (-)	40	112

- Sensibilidad: $a / a + c = 62\%$
- Especificidad: $d / b + d = 58\%$
- VPP: $a / a + b = 45\%$
- VPN: $d / c + d = 74\%$

De forma similar, se llevó a cabo una curva ROC para establecer el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad para el índice linfocito-eosinófilo a las 72 horas como predictor de supervivencia, con lo que se obtuvo un AUC de 0.589 (IC 95% 0.522-0.656). Con un punto de corte de índice linfocito-eosinófilo de 13 o más se encontró una $p=0.010$, sensibilidad de 50%, especificidad de 66%, valor predictivo positivo de 71% y valor predictivo negativo de 43%, como se aprecia en la **Figura 2**.

Figura 2. Curva ROC ILE a las 72 horas como predictor de supervivencia.



Coordenadas de la curva (ILE a las 72 horas de hospitalización)		
Positivo si es \geq	Sensibilidad	1 - Especificidad
-1,000	1,000	1,000
,833	,709	,550
1,740	,704	,550
7,427	,608	,441
7,603	,603	,441
7,779	,598	,441
7,806	,593	,441
7,896	,582	,441
8,131	,582	,432
8,396	,577	,432
8,499	,571	,432
8,545	,571	,423
8,739	,566	,423
8,944	,566	,414
9,091	,566	,405
9,229	,561	,405
9,452	,556	,405
9,731	,550	,405
10,017	,550	,396
10,378	,545	,396
10,578	,545	,387
10,700	,540	,387
10,900	,540	,378
11,071	,534	,369
11,171	,529	,369
11,350	,529	,360
11,750	,524	,360
12,167	,524	,351
12,381	,519	,351
12,589	,513	,351
12,813	,508	,351
12,938	,503	,351
13,040	,503	,342
13,179	,497	,342
13,285	,492	,342

ILE a las 72 horas

	Mejoría	Defunción
ILE (+)	92	38
ILE (-)	97	73

- Sensibilidad: $a / a + c = 50\%$
- Especificidad: $d / b + d = 66\%$
- VPP: $a / a + b = 71\%$
- VPN: $d / c + d = 43\%$

En la **Tabla 5** se resumen los valores del ILE a las 72 de utilidad para predecir mejoría clínica y supervivencia en estos pacientes.

Tabla 5. Análisis de curva ROC para el ILE como predictor de mejoría y supervivencia.

	Variable	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo
Mejoría Clínica	ILE 72 horas	Igual o mayor de 10	62%	58%	45%	74%
Supervivencia	ILE 72 horas	Igual o mayor de 13	50%	66%	71%	43%

Discusión

La propuesta del índice linfocito-eosinófilo descrito en este estudio, resultó en un marcador de mejoría clínica y supervivencia en la enfermedad de COVID-19 a las 72 horas de hospitalización. Propusimos la creación de dicho índice en base a los hallazgos hematológicos ya descritos de la enfermedad por COVID-19; dentro de ellos citopenias como la linfopenia y eosinopenia secundarias a una lesión inmune severa y una cascada de respuestas inmunes, las cuales se asociaban a severidad o mal pronóstico, pues ambas líneas celulares tenían tendencia a la baja en pacientes graves. Dichos hallazgos se han referido de manera consistente en la literatura. En donde destacó por ejemplo, el trabajo de Siordia (1), en donde la eosinopenia estuvo relacionada con la infección por COVID-19, con una sensibilidad de 82% y especificidad 64%, sin embargo la combinación de linfopenia y eosinopenia incrementó la especificidad al 75.5%. Otro trabajo reportado por Azkur AK et al (2), hace referencia a eosinopenia en un 50 a 80% de los pacientes hospitalizados, e incluso en dicho estudio se sugirió que los recuentos de eosinófilos por debajo de los niveles normales podrían ser un biomarcador viable para el diagnóstico de COVID-19.

En nuestro estudio se indagó el conteo de células hematológicas desde el ingreso hospitalario de cada paciente, y su asociación con la evolución clínica, encontrando que la determinación significativa del índice linfocito-eosinófilo fue a las 72 hrs de hospitalización; dicha temporalidad poco descrita en otros estudios, los cuales sólo tomaban en cuenta las citopenias al ingreso y al egreso en su mayoría como en estudios reportados por otros autores (1, 2, 9).

A pesar de que este índice en un principio se propuso como un factor de mal pronóstico por estudios previos en los que el descenso de ambas líneas celulares involucradas se asociaba a severidad; al momento de analizar la utilidad de estas citopenias como un índice, el índice linfocito-eosinófilo presentó mayor significancia para mejoría clínica y supervivencia; esto debido a que los pacientes

que evolucionaron a casos no severos, presentaron un índice linfocito-eosinófilo igual o mayor de 10, con un alto valor predictivo negativo para este punto de corte a las 72 h de hospitalización; permitiendo predecir desde la hospitalización temprana qué pacientes tendrán una evolución clínica favorable. Por el contrario; un índice linfocito-eosinófilo menor de 10 se asoció a severidad. Es así como casi la mitad de los pacientes que fallecieron (43.7%) presentaron índice linfocito-eosinófilo de cero.

Al analizar la supervivencia, el índice linfocito-eosinófilo de 13 o más a las 72 hrs presentó un valor predictivo positivo alto, siendo un índice con una especificidad considerable para evaluar el desenlace clínico desde los primeros días de la hospitalización. Si se compara la información recabada de los pacientes de nuestro estudio con la de otros trabajos reportados; podemos observar que de manera consistente los pacientes que presentaban citopenias (eosinopenia, linfopenia o ambas) desde el momento de ingreso hasta el egreso, presentan peor pronóstico en la evolución de la enfermedad (1, 2, 4, 5, 8, 9, 10).

Parte de los objetivos de este estudio era determinar la correlación del índice linfocito-eosinófilo con otros parámetros como índice neutrófilo-linfocito, proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica; sin embargo, dado que estos índices son predictores mal pronóstico y mortalidad, no hubo correlación de nuestros hallazgos con los reportados por la literatura (2, 9, 13).

En el estudio realizado por Chen et al (9), se observó de forma persistente la presencia de eosinopenia sobre todo en los casos de COVID-19 moderado y severo, principalmente en los que destacaron con mal pronóstico. En nuestro estudio, el conteo de las líneas celulares involucradas en el ILE, tuvieron la misma evolución descrita previamente en otros estudios. La linfopenia y eosinopenia fueron evidentes al ingreso. Los linfocitos mantuvieron una media de 700 células aproximadamente a las 72 hrs, con recuperación a más de 1000 células en los casos moderados y con persistencia de la linfopenia en casos severos. La

eosinopenia fue considerable al ingreso en todos los pacientes, manteniéndose presente a las 72 hrs y en el desenlace de casos severos, llegando inclusive a conteos de 0 células.

El resto de líneas celulares en la biometría hemática que fueron analizadas, es decir los leucocitos y neutrófilos, tuvieron una evolución con tendencia al incremento en todos los pacientes, sin embargo los conteos fueron mayores para los casos severos.

Al analizar las características de los pacientes, se encontró una prevalencia del género masculino en la muestra total, al igual que en el grupo de casos severos. Dicho hallazgo no concuerda con lo descrito en poblaciones como China, España e inclusive otros estudios reportados en México. El rango de edad fue bastante amplio en ambos grupos de estudio, pero con una mediana de edad que superó los 60 años en los casos severos, lo cual también se asoció a defunción. Dicho corte de edad es similar a lo reportado en estudios internacionales. Mientras que en México una menor edad media, de 40-50 años, es la que se ha relacionado con casos graves y desenlace fatal (9, 10, 11, 12). Consideramos que parte del resultado sobre una prevalencia mayor en el género masculino, es debido a que ingresó a nuestro estudio un mayor número de hombres.

En cuanto a los síntomas que los pacientes reportaron al ingreso; se corroboró la prevalencia de la fiebre como uno de los síntomas relevantes al diagnóstico de la enfermedad por COVID-19. En las comorbilidades, sobresalieron las de enfermedades crónicas como diabetes tipo 2 e hipertensión arterial; pero no hubo relación de éstas con el desenlace. Mientras tanto el tabaquismo mostró significancia estadística dentro de los antecedentes, asociado a un mal desenlace. Tal como lo referían estudios al inicio de la pandemia por COVID-19 en los trabajos de Gandhi RT et al (4) sobre COVID-19 leve y moderado, así como en el trabajo de Berlin DA et al (5) sobre COVID-19 severo. Otro de los hallazgos fue la

asociación de un índice $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 316, con la necesidad de ventilación mecánica. Además de que la ventilación mecánica se relacionó a casos severos y en su mayoría presentaron un desenlace fatal (10, 12). Dicho hallazgo sobre un índice $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 316, correlacionó directamente con la clasificación de SIRA de acuerdo a los criterios de Kigali y para la clasificación de COVID-19 severo.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentran que se trató un estudio retrospectivo con una muestra poblacional pequeña. El índice linfocito-eosinófilo propuesto como factor de mal pronóstico, resultó en un índice de significancia estadística para predecir mejoría clínica y supervivencia, contrario a lo propuesto. Las ventajas de nuestro índice es ser un marcador pronóstico de fácil acceso, disponibilidad y bajo costo en los pacientes con COVID-19 desde las primeras 72 horas de hospitalización. Cabe mencionar que en la muestra analizada se excluyeron pacientes con patologías que modificaron las líneas celulares hematológicas, por lo que los resultados hematológicos no fueron modificados por comorbilidades o tratamientos previos. Dado su alto valor predictivo positivo para supervivencia sería interesante utilizar este índice en estudios prospectivos en pacientes con COVID-19, e inclusive en otro tipo de neumonías o cuadros infecciosos graves como la sepsis, pues las dos líneas celulares de las que el índice propuesto depende, han sido utilizadas como marcadores de severidad o mal pronóstico en este tipo de patologías.

Conclusión:

El índice linfocito-eosinófilo es un marcador de mejoría clínica y supervivencia a las 72 horas en pacientes hospitalizados por enfermedad por COVID-19. Se propone como un índice de tamizaje temprano para todos los casos, lo cual puede apoyar a la toma de decisiones terapéuticas de manera temprana y oportuna, dado la accesibilidad y disponibilidad de este marcador.

Bibliografía

1. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: a review of current literature. *J Clin Virol* 2020;127:104357.
2. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-81.
3. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395:1517-20.
4. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1757-66.
5. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2451-60.
6. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2249-51.
7. Khoussaji M, Chapelle V, Evenepoel A, Belkhir L, Yombi JC, van Dievoet MA, et al. A biological profile for diagnosis and outcome of COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:2141-50.
8. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:89-100.

9. Li Q, Ding X, Xia G, Chen HG, Chen F, Geng Z, et al. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: a retrospective case-control study. *EClinicalMedicine* 2020;23:100375.
10. Tanni F, Akker E, Zaman MM, Figueroa N, Tharian B, Hupart KH. Eosinopenia and COVID-19. *J Am Osteopath Assoc* 2020. DOI: 10.7556/jaoa.2020.091.
11. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care* 2008;12:R59.
12. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1-7.
13. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice Neurtrófilo-Linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (Buenos Aires)* 2020;80(Supl III):31-6.
14. Tinoco-Sánchez M, Sánchez-Cuenca JA, Rubio-Guerra AF. Utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad en sepsis. *Med Int Mex* 2017;33:572-9.
15. López de Toro Martín Consuegra I, Sánchez Casado M, Rodríguez Villar S, Raigal Caño A, López Reina Torrijos P, Velasco Ramos A, et al. Evaluación de la eosinopenia como marcador de infección en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 2010;34:246-53.

16. Bermejo-Martin JF, Cilloniz C, Mendez R, Almansa R, Gabarrus A, Ceccato A, et al. Lymphopenic Community Acquired Pneumonia (L-CAP), an Immunological Phenotype Associated with higher risk of mortality. *EBioMedicine* 2017;24:231-6.
17. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:52-9.
18. Gobierno México, Secretaria de Salud, Dirección General de Epidemiología. LINEAMIENTO ESTANDARIZADO PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y POR LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA VIRAL. ABRIL DE 2020. Disponible en: URL: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamiento de vigilancia epidemiologica de enfermedad respiratoria- viral.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamiento_de_vigilancia_epidemiologica_de_enfermedad_respiratoria-viral.pdf)
19. American Thoracic Society. Ventilación mecánica. Disponible en: URL: <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/spanish/mechanical-ventilation.pdf>
20. Gobierno de México, Dirección General de Epidemiología. Anuario de Morbilidad 1984-2019. Disponible en: URL: <https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/glosario.html>
21. Real Academia Española. Diccionarios. Disponible en: URL: <https://www.rae.es/>
22. Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario del Cáncer. Disponible en: URL: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>

23. Amezcua-Guerra LM, Springall VR, Bojalil PR. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. Arch Cardiol Mex 2007;77:58-66.
24. Mandell LA, Wunderink RG. Neumonía. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principios de Medicina Interna. 20ª ed. México: McGraw-Hill: 2018. p. 908-19.
25. Xiaomin L, Hongxia X, Weize Y.. (2020). Characteristics of patients with COVID-19 during epidemic ongoing outbreak in Wuhan, China. Jun 2021, de bioRxiv Sitio web: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20033175v1>
26. Ortiz-Brizuela E., Villanueva-Reza M., González-Lara M.. (2020). Clinical and Epidemiological characteristics of patients diagnosed with COVID-19 in a tertiary care center in México City: A prospective cohort Study. JUN 2021, de Rev Invest Clin Sitio web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064701/>
27. Casas-Rojo J., Antón- Santos J., Nuñez-Cortés J. (Nov 2020). Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID 19 in Spain: Results from the SEMI-COVID 19 registry. JUN 2021, de Rev Clin Esp (Barc) Sitio web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32762922/>
28. Ortega-Avila A., Najera H.. (Dic 2020). Health and Institutional Risk Factors of COVID-19 Mortality in Mexico, 2020. Jun 2021, de Am J Prev Med 2021 Sitio web: <https://www.ajpmonline.org/action/showPdf?pii=S0749-3797%2820%2930512-2>
29. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice Neurtrófilo-Linfocito como factor pronóstico de COVID-19. Medicina (Buenos Aires) 2020;80(Supl III):31-6.

ANEXOS

Anexo 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PROTOCOLO: "Índice linfocito-eosinófilo en COVID-19: Propuesta de un nuevo modelo de factor pronóstico."

PACIENTES CASOS COVID 19

Nombre del Paciente:

Folio:

Número de afiliación:

Edad:

Sexo: hombre mujer

Comorbilidades:

Diabetes

HAS

EPOC

Cardiopatía

isquémica crónica

Hipotiroidismo

ERC

Valvulopatías

Obesidad

Arritmias

Otros: _____

Síntomas de Ingreso:

Fiebre

Tos Cefalea

Disnea

artralgias

Mialgias

Odinofagia

Rinorrea

Conjuntivitis

Dolor torácico

Anosmia

Disgeusia

Otros: _____

Saturación por oximetría de pulso:

Fracción inspirada de oxígeno:

SatO2/FiO2:

De acuerdo a Criterios de Khigali, 2016 el caso es: (Marcar con una X)

Caso Moderado

Caso Severo

Requirió ventilación mecánica: *Sí o No*

Tiempo de hospitalización: |

Motivo de Egreso: *Defunción o mejoría*

Parámetros de laboratorios

Biometría Hemática

	De ingreso	A las 72 hrs.	Al egreso
Leucocitos	Número absoluto		
Linfocitos	Número absoluto		
Eosinófilo	Número absoluto		

	De ingreso	A las 72 hrs.	Al egreso
Índice Linfocito-eosinófilo			
Índice Neutrófilo-linfocito			

Otros:

Proteína C reactiva	
<u>Deshidrogenasa Láctica</u>	

Anexo 2. Criterios de Kigali para SDRA 2016

	Criterios
Tiempo de Inicio	Dentro de la primera semana de un cuadro agudo conocido, nuevo o a partir del empeoramiento de los síntomas
Oxigenación	SatO ₂ /FiO ₂ ≤ 315
Requerimiento de PEEP	No se requiere
Imagen Pulmonar	Radioopacidades bilaterales no explicadas por derrame, consolidación lobar o nódulos en la radiografía de tórax o ultrasonido
Origen del Edema	Falla respiratoria no explicada por falla cardíaca, sobrecarga hídrica (valorado por ecocardiograma, para excluir edema hidrostático si no hay factor de riesgo presente).

Anexo 3

Definición de Caso confirmado de COVID 19

Persona que cumpla definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el INDRE (18).