



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

“ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA EOSINOPENIA EN LA DETECCIÓN TEMPRANA PARA INFECCIÓN POR SARS-COV2 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RESPIRATORIA AGUDA EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS DE MARZO A DICIEMBRE DEL 2020.”

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

MODALIDAD DE TITULACION: TESIS.

**PRESENTA
MEDICO CIRUJANO: NÉSTOR DAVID AZUARA NEGRETE.**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. LUIS FERNANDO PÉREZ JACOBO**

**ASESORES:
DRA. TERESA IVONNE GONZAGA LÓPEZ
DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZÁLEZ**

CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

“Análisis de sensibilidad y especificidad de la eosinopenia en la detección temprana para infección por SARS-CoV2 en pacientes con enfermedad respiratoria aguda en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de marzo a diciembre del 2020.”

DEDICATORIA

A mis padres:

Braulio Azuara Galindo

Rosa María Negrete Flores (QEPD)

y

Hermano:

José de Jesús Azuara Negrete

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros quienes me guiaron en el camino de la medicina interna.

Dra. Teresa Ivonne Gonzaga López

Dr. Oscar Terán González

Dr. José German Carrasco

Dr. Luis Fernando Pérez Jacobo

Dr. Dushan Meza Oviedo

Dra. Liliana Gil Salazar

Dr. Luis Javier Castro D´Franchis

Dra. Nadia del Carmen González Fernández

Dr. Felipe Hernández García

Dra. Ariadna Aguiñiga

Dr. Pichardo

Dr. Ruiz Haro

A todos mis amigos y hermanos de la residencia, pero con mención especial a:

Eduardo Sánchez

Luis Ángel Blancas Pérez

Julieta Medina Galindo

Gerardo López Cisneros

Nallely González Alonso

Fabian Salazar

Edwin Ortega

Derek Niño

INDICE

Contenido

1. INTRODUCCION	7
2. MARCO TEORICO	7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	11
4. JUSTIFICACION	11
5. HIPOTESIS	12
5.1 HIPOTESIS NULA.....	12
5.2 HIPOTESIS ALTERNA.....	12
6. OBJETIVOS	12
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	12
6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
7. MÉTODO	13
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	14
7.2 OPERALIZACION DE VARIABLES.....	14
7.3 Universo de estudio.....	15
7.4 Criterios de inclusión.....	15
7.5 Criterios de exclusión.....	16
7.6 Criterios de eliminación	16
7.7 Herramientas de recolección de datos.....	16
7.8 Desarrollo de proyecto.....	18
7.9 Cronograma.....	19
8. Implicaciones éticas	19
9. Resultados	21
10. Discusión	28
11. Conclusiones	32
12. Bibliografía	33

1. INTRODUCCION

Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales. A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei. Se propagó rápidamente, lo que provocó una epidemia en toda China, seguida de un número creciente de casos a nivel mundial. (1)

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha provocado un aumento repentino y sustancial en todo el mundo de las hospitalizaciones por neumonía con enfermedad multiorgánica. (2) El 28 de febrero de 2020 fue confirmado el primer caso en México. Hasta el 10 de abril del 2021 se han confirmado 2.27 millones de casos de SARS-CoV-2, en la totalidad de los estados de la república, con 206,613 defunciones. (3).

2. MARCO TEORICO

La COVID-19 puede presentarse desde una infección asintomática hasta un síndrome de distrés respiratorio agudo y/o falla orgánica múltiple con desenlace fatal. La detección del RNA del SARS-CoV2 basada en PCR a partir de muestras respiratorias es el estándar de oro para el diagnóstico, sin embargo; la sensibilidad varía con el momento de la toma de muestra y la relación con el tiempo de exposición, estimándose una especificidad del 99.5% y una sensibilidad a los 4 días postexposición del 33%, mientras que en el día del inicio de los síntomas del 62% y 3 días después del 88%, con un rango de falsos negativos del 1-30%. (4,5). Si bien

el diagnóstico de COVID-19 requiere un alto grado de comprensión del cuadro clínico con la prueba de laboratorio de confirmación y tomografía computarizada pulmonar típica, la selección inicial para sospecha de COVID-19 comienza principalmente a partir de la clínica de fiebre. Se debe de enfatizar que un resultado negativo no excluye la infección, por lo que si la sospecha clínica es elevada se recomienda repetir la misma prueba posterior a 48-72 horas.

Al contrario, un resultado positivo no siempre se traduce en una replicación viral o capacidad infectiva, ya que la prueba puede detectar material de RNA no viable sin poderse descartar una coinfección subyacente.

La tomografía computarizada (TC) de tórax es el principal método de imagen para el diagnóstico; el 90% de los pacientes presentan hallazgos bilaterales, con una sensibilidad del 97% para sugerir COVID-19 de manera temprana [4, 5]. Se han realizado estudios para determinar y estandarizar el reporte de los hallazgos de la imagen de tórax por TC en pacientes con sospecha de afección pulmonar por COVID-19. El COVID-19 Reporting And Data System (CO-RADS) fue desarrollado por la Sociedad Radiológica Holandesa con grados que van del 1 al 5 para sugerir una probabilidad ascendente de enfermedad según los hallazgos tomográficos y el grado 6 para aquellos hallazgos encontrados en la tomografía de los pacientes con estudio de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 previo al estudio. (ver tabla 1)

Clasificación COVID-19 Reporting And Data System (CO-RADS)		
Grado	Nivel de sospecha para infección por COVID-19.	Interpretación
CO-RADS 0	No interpretable	Prueba técnicamente insuficiente para otorgar un grado
CO-RADS 1	Muy baja	Normal
CO-RADS 2	Baja	Típica para otras infecciones no para COVID-19
CO-RADS 3	Indeterminado	Características compatibles para COVID-19 sin embargo también para otras infecciones
CO-RADS 4	Alta	Sospecha de COVID-19
CO-RADS 5	Muy alta	Típica para COVID-19
CO-RADS 6	Confirmada	RT-PCR positiva para SARS-CoV-2

Tabla 1. Clasificación COVID-19 Reporting And Data System (CO-RADS)

Sin embargo, en todo el mundo una gran cantidad de pacientes con fiebre y síntomas respiratorios ha inundado el servicio de urgencias, lo que resulta en un largo tiempo de espera de atención, realización de tomografía computarizada (TC) y prueba de RT-PCR. Esto ha retrasado significativamente el diagnóstico y las decisiones terapéuticas o de aislamiento (9). A pesar de que hace unos meses el número de casos, hospitalizaciones y muertes de COVID-19 caía en picada, esto gracias a meses de aislamiento y a los programas de vacunación en todo el mundo, recientemente la variante delta, que se detectó por primera vez en India, ha

catalizado una nueva ola de casos, prolongando la duración de la pandemia y debilitando aún más el sistema de salud.

En algunos estudios se ha reportado la presencia de eosinopenia ($<0.02 \times 10^9/L$) y elevación de la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad ($\geq 4.0 \text{ mg/L}$) en la mayoría de los pacientes con COVID-19, documentándose un valor predictivo positivo de 72.7%. (7,8,9)

De acuerdo con estudios de LiQ, DingX, XiaG. et al, por si sola, la eosinopenia cuenta con una sensibilidad del 74.7% y una especificidad del 68.7% para separar casos de COVID-19 y controles (pacientes con síntomas similares), lo que sugiere su utilidad a la hora de detección de pacientes con sospecha de COVID-19. (7,8)

La fisiopatología de la eosinopenia en COVID-19 permanece poco clara, pero es probable que sea multifactorial, implicando inhibición de la salida de eosinófilos de la médula ósea, bloqueo de la formación de eosinófilos, expresión reducida de receptores de quimiocinas/factores de adhesión y/o apoptosis directa de eosinófilos inducida por interferón tipo 1 (IFN tipo 1) liberado durante la infección aguda. (8)

3. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel nacional y mundial existe evidencia escasa sobre la utilidad de la cuenta de eosinófilos para establecer una sospecha de enfermedad por COVID-19, por lo que, para nuestra población del Hospital Central Norte de Pemex y de México, es importante realizar estudios para valorar la respuesta eosinofílica, determinar sensibilidad y especificidad en nuestra población, y la búsqueda de algún otro parámetro, ya sea bioquímico o radiológico, para aumentar la probabilidad de

sospecha de infección por COVID-19 sin requerir estudios costosos e iniciar manejo oportuno impactando en los resultados clínicos de los pacientes.

Por lo que se estudiara la asociación de eosinopenia con un resultado de RT-PCR para SARS-CoV2 positiva, hallazgos tomográficos y otras variables hematológicas para determinar la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad respiratoria aguda en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de marzo a diciembre del 2020.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál fue la sensibilidad y especificidad de la eosinopenia en la detección temprana para infección por SARS-CoV-2 en pacientes adultos hospitalizados por enfermedad respiratoria aguda en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de marzo a diciembre del 2020?

4. JUSTIFICACION

En ciertas regiones subdesarrolladas y clínicas comunitarias los análisis de sangre simples pueden ser el único enfoque disponible que se puede usar para ayudar a identificar la infección por COVID-19, debido a la escasez de instrumentos y reactivos especializados necesarios, por lo que es importante explorar alternativas que ofrezcan una probabilidad diagnóstica confiable y que sean de fácil acceso para la población.

5. HIPOTESIS

5.1 HIPOTESIS NULA

No existe una asociación de eosinopenia (área bajo la curva <0.70) como factor de detección temprana para infección por SARS-CoV2 en pacientes con enfermedad respiratoria aguda en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de marzo a diciembre del 2020

5.2 HIPOTESIS ALTERNA

La eosinopenia se encuentra asociada a una alta sensibilidad y especificidad (área bajo la curva >0.70) para la detección de infección por SARS-CoV2 en pacientes con enfermedad respiratoria aguda en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de marzo a diciembre del 2020.

6. OBJETIVOS.

6.1 OBJETIVO GENERAL

- Estudiar de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la eosinopenia, como modelo de predicción para un resultado positivo de PCR-RT contra SARS-CoV-2 en pacientes adultos hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, durante el periodo de marzo a diciembre del 2020.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

-Comparar la cuenta de linfocitos, monocitos, neutrófilos e índice neutrófilo linfocítico vs eosinopenia como pruebas preliminares para el diagnóstico por SARS-CoV2 en

pacientes adultos hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda que acuden a evaluación médica en el Hospital Central Norte de Pemex.

- Correlacionar hallazgos tomográficos con resultado de PCR para infección por SARS-CoV2 en pacientes adultos hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda que acuden a evaluación médica en el Hospital Central Norte de Pemex y que se haya realizado dicho estudio.

-Asociar el grado de eosinopenia durante la evaluación inicial con un desenlace (vivo, muerto).

7. MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos con pacientes adultos, mayores de 18 años, que acudieron a valoración médica y que cumplieron criterios operacionales como caso sospechoso para Infección por SARS-CoV-2 (persona que en los 7 últimos días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea; acompañados de al menos uno de los siguientes signos y síntomas: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis o dolor torácico), y a los cuales se les realizó análisis de laboratorio (biometría hemática), prueba de RT-PCR y estudio de tomografía de tórax. Los resultados fueron expresados en medianas, rangos y porcentajes para las variables cuantitativas. Se realizó curva ROC para determinar el área bajo la curva de los linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, monocitos e índice neutrófilo linfocítico así como de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

de los eosinófilos para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo desde el punto de vista estadístico. Todos los análisis estadísticos fueron conducidos usando el programa SPSS versión 21.0.

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- Observacional
- Descriptivo
- Transversal
- Retrospectivo

7.2 OPERALIZACION DE VARIABLES

DETERMINACIÓN DE VARIABLES				
VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Grupos de edad	Cuantitativo discreta	Conjunto de personas de la misma edad o edad similar	Números cerrados de acuerdo con la edad correspondiente.	1) 18-29 años 2) 30-49 años 3) 50-74 años 4) >75 años
Género	Cualitativa dicotómica	Genero biológico del paciente	Número cerrado de acuerdo con género biológico del paciente	M=Masculino F= Femenino
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Muerte del paciente secundario a causa cardiovascular.	Mortalidad cardiovascular o si continua vivo última fecha de seguimiento.	0) Vivo 1) Muerto
Prueba de PCR para SARS-CoV2	Cualitativa dicotómica	Técnica molecular de detección directa de material genómico por amplificación de ácidos nucleicos.	Resultado de prueba de Reacción en cadena de la polimerasa	1) Negativo 2) Positivo
Eosinófilos	Cuantitativa continua	Número absoluto de eosinófilos por microlitro	eosinófilos por microlitro	40-540 por microlitro (Normal)

Leucocitos	Cuantitativa continua	Número absoluto de leucocitos por microlitro	Leucocitos por microlitro	4.5 -10.4 x10 ³ /UL
Monocitos	Cuantitativa continua	Número absoluto de monocitos por microlitro	Monocitos por microlitro	0.2 – 0.9 x10 ³ /UL
Linfocitos	Cuantitativa continua	Número absoluto de linfocitos por microlitro	Linfocitos por microlitro	0-6-3.4 x10 ³ /UL
CO-RADS	Cuantitativa discreta	Sistema de notificación estandarizado para pacientes con sospecha de infección por COVID-19	Nivel de sospecha para la enfermedad según los hallazgos encontrados en la imagen por tomografía.	CO-RADS 1 = sin sospecha CO-RADS 2 = Sospecha baja CO-RADS 3 = Indeterminado CO-RADS 4 = sospecha alta CO-RADS 5 = sospecha muy alta CO-RADS 6 = PCR positiva
Severidad	Cuantitativa discreta	Grado de afección de la tomografía en relación a cantidad de parénquima pulmonar afectado	Puntuación de afección de la tomografía	0-25 puntos

7.3 Universo de estudio

En el periodo de marzo a diciembre de 2020 se cuenta con una población de 1000 pacientes que acudieron a evaluación por síntomas respiratorios y con estudios de laboratorio (incluyendo biometría hemática, marcadores inflamatorios, PCR-RT para la detección de SARS-CoV-2; y TAC de tórax como parte de su evaluación inicial).

Considerando un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 3%, el tamaño de muestra calculado para el estudio es de 517 pacientes.

7.4 Criterios de inclusión

-Pacientes mayores de 18 años

-Pacientes que se les haya realizado prueba de PCR para proteína E de SARS-CoV2 entre marzo y diciembre del 2020.

-Cuenten con estudio tomográfico

7.5 Criterios de exclusión

-Pacientes menores de 18 años

-Patología hematológica previa

-En tratamiento con omalizumab, mepolizumab, reslizumab o benralizumab

-Antecedente de asma

7.6 Criterios de eliminación

-No cuenten con exámenes de laboratorio.

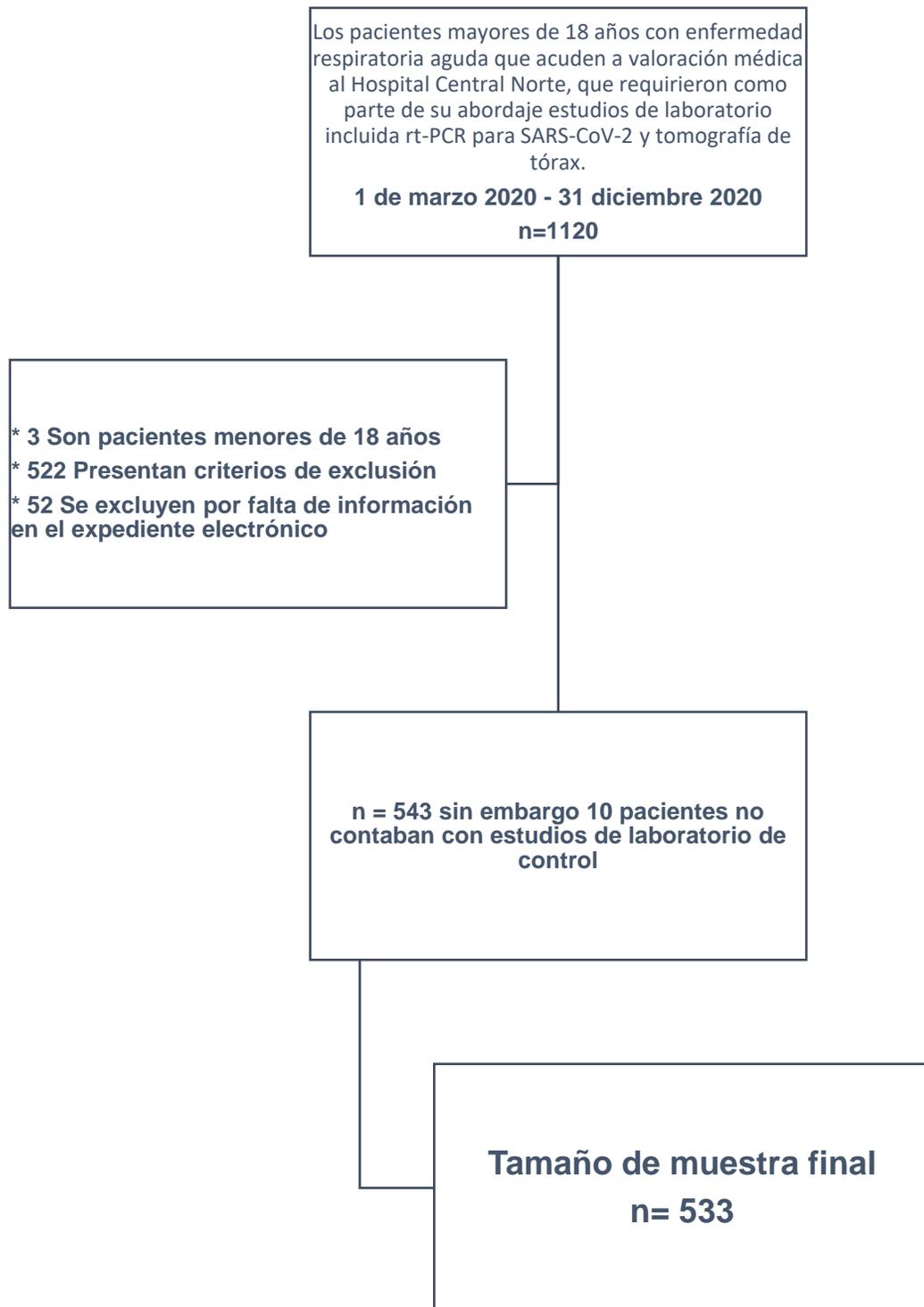
-No cuenten con estudio tomográfico

7.7 Herramientas de recolección de datos

Expediente electrónico del Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH).

Base de datos en Microsoft Excel.

IBM SPSS statistics editor de datos versión 25



7.8 Desarrollo de proyecto

- Se realizó muestreo por conveniencia del universo de pacientes.
- Se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos del expediente electrónico de cada paciente.
- Se clasificaron los pacientes de acuerdo con si habían fallecido o no durante el periodo de tiempo de seguimiento.
 - o a) Control negativo: pacientes vivos
 - o b) Control positivo: pacientes que fallecieron
- Se registraron los valores de eosinófilos, junto con el resultado de RT-PCR para SARS-CoV-2 y de tomografía de tórax de los pacientes con enfermedad respiratoria aguda en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de marzo a diciembre del 2020.
- Se determinó la estadística descriptiva e inferencial de cada variable y objetivo.

7.9 Cronograma

FECHA DE INICIO: 1 Noviembre del 2020; FECHA DE TÉRMINO: 1 junio 2021.

Fecha	Noviembre-Diciembre 20	Enero-Febrero 21	Marzo-Abril 21	Mayo-Junio 21	Julio 21
Presentación de protocolo	■				
Ejecución		■	■		
Análisis				■	
Preparación para publicación					■

8. Implicaciones éticas

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica (Helsinki Finlandia, 1964) última enmienda en la 64ª Asamblea General, de Fortaleza Brasil, octubre 2013.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, según el Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones Comunes en el Artículo 16: salvaguardando la privacidad del individuo sujeto de investigación.

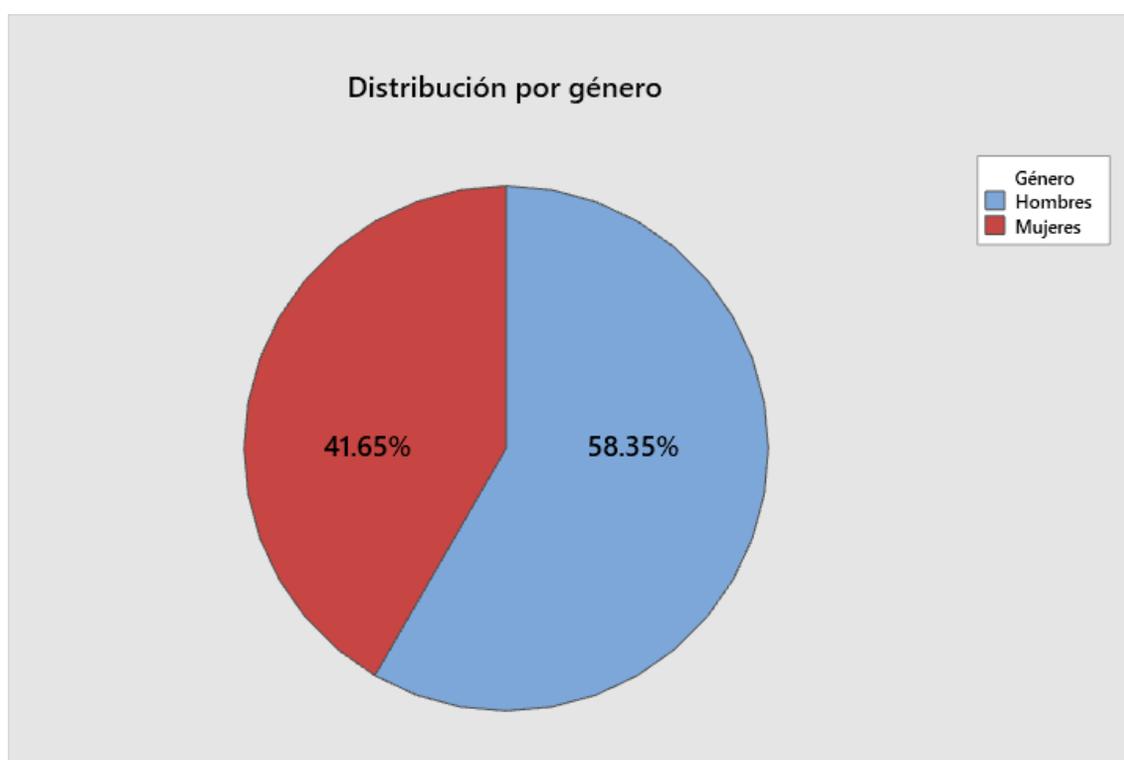
La información que se obtuvo del expediente clínico fue manejada con estricta confidencialidad de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. De acuerdo con la Ley General de

Salud en materia de Investigación en Salud, se trata de una investigación de riesgo mínimo. Se sometió a revisión y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del “Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos”.

Los datos recabados se manejaron de manera confidencial, solo los investigadores responsables tuvieron acceso a la información y se evitó compartir con terceros. Se obtuvo solo la información necesaria para el desarrollo del estudio.

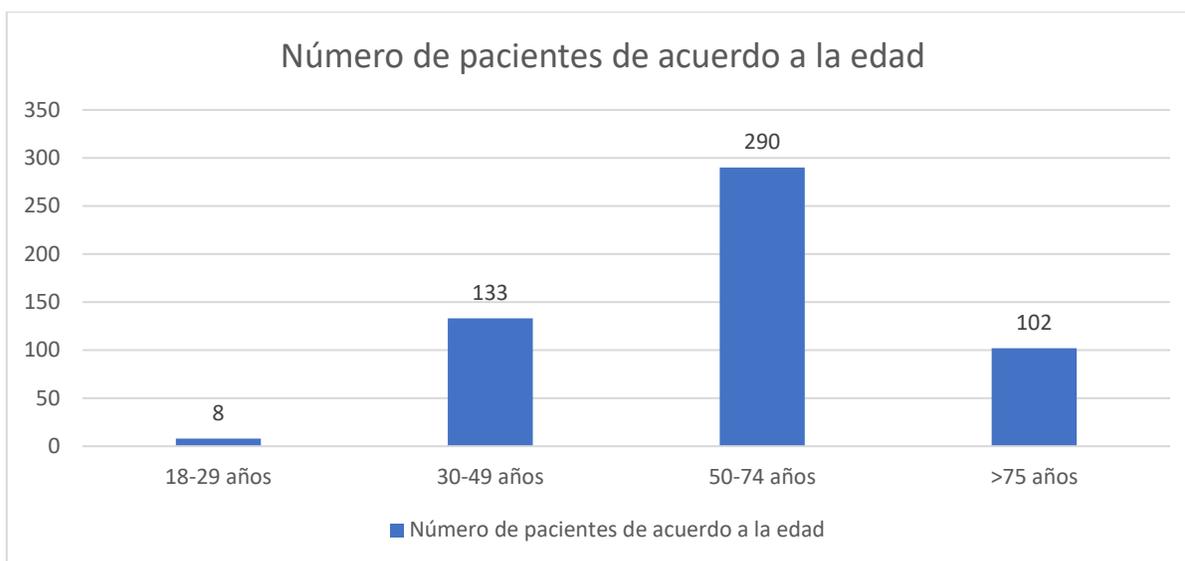
9. Resultados

De los 533 pacientes con enfermedad respiratoria aguda que acudieron a valoración médica al Hospital Central Norte, que cumplieron con los criterios establecidos por el estudio 41.65% fueron mujeres y 58.35% fueron hombres, como se muestra en la gráfica 1.



Gráfica 1. Porcentaje de pacientes de acuerdo con género.

El promedio de edad de la población en estudio fue de 59.99 años (58.65, 61.33 IC del 95%), con una mayor distribución para el grupo edad de 50-74 años con un 54.4% de la población.



Gráfica 2. Distribución por grupo de edad.

Variable	PCR negativa	PCR positiva
Edad	65.78 años (21-98 años)	58.42 años (27-100 años)
Sexo		
Masculino	62 (54.38%)	249 (59.42%)
Femenino	52 (45.62%)	170 (40.58%)
Biomarcadores séricos		
Neutrófilos	7963/mm ³ (1060-27640/mm ³)	5824/mm ³ (1410-24160/mm ³)
Linfocitos	1469/mm ³ (140-9210/mm ³)	1196/mm ³ (140-4490/mm ³)
Monocitos	673/mm ³ (60-2120/mm ³)	475/mm ³ (80-1800/mm ³)
Eosinófilos	89/mm ³ (0-590/mm ³)	17.41/mm ³ (0-410/mm ³)
índice NL	9.78/mm ³ (0.54-85.71)	6.68/mm ³ (0.78-73.00)
Tomografía (CO-RADS)		
1	21 (18.42%)	1 (0.23%)
2	4 (3.50%)	1 (0.23%)
3	38 (33.33%)	10 (2.38%)
4	17 (14.91%)	22 (5.25%)
5	34 (29.84%)	356 (84.96%)
6	0 (0%)	29 (6.95%)
Índice de severidad*		

Leve (<5 puntos)	12 (22.22%)	19 (4.66%)
Moderada (6-15 puntos)	32 (59.26%)	285 (69.85%)
Severa (>16 puntos)	10 (18.52%)	104 (25.49%)
Patrón imagenológico de lesión pulmonar**		
Vidrio deslustrado	35 (56.45%)	181 (44.15%)
Empedrado	10 (16.13%)	158 (38.54%)
Consolidación	16 (25.81%)	63 (15.37%)
Mixto	1 (1.61%)	8 (1.95%)
*En el caso de índice de severidad solo aplica a pacientes con CO-RADS >3.		
**El patrón imagenológico solo aplica a pacientes con CO-RADS >3.		

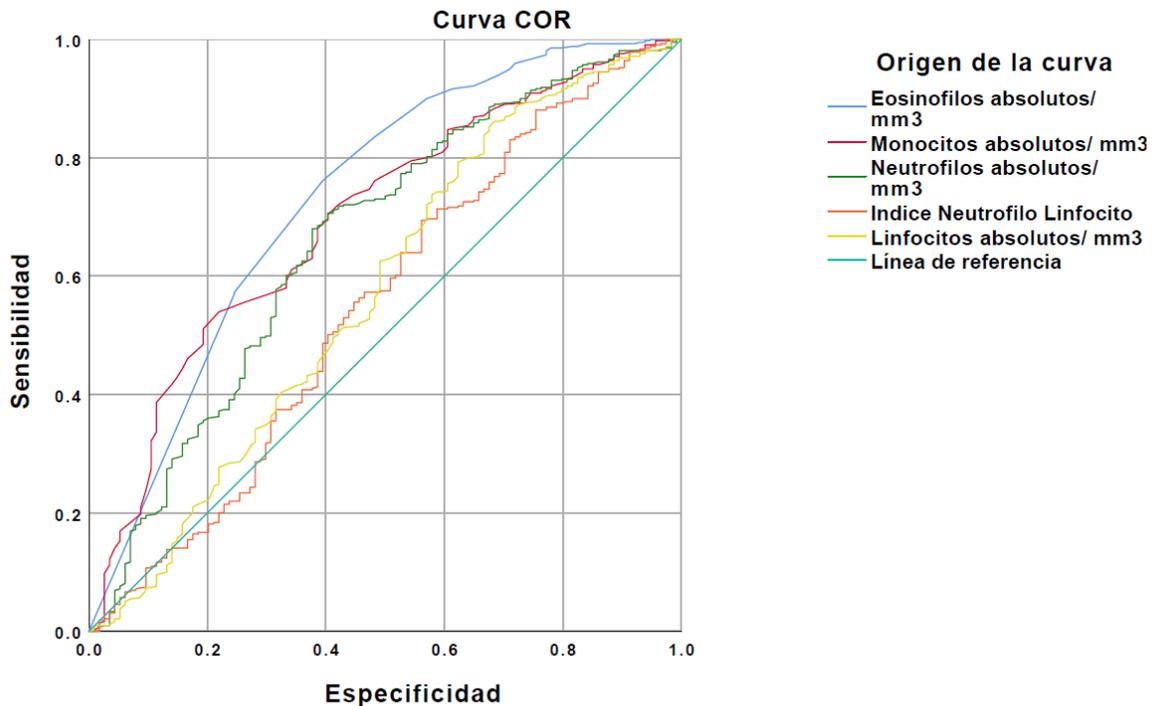
Tabla 2. Comparación de características clínicas y biomarcadores séricos entre pacientes con PCR positiva o negativa para COVID-19.

La tabla 2 muestra las características clínicas y de laboratorio tanto en pacientes que acudieron al centro respiratorio de nuestra institución con enfermedad respiratoria aguda y que tuvieron una prueba de PCR para SARS-COV2 positiva como negativa. La media de edad fue de 58.42 años (43.68-73.16 años) en pacientes con PCR positiva para SARS-COV2, y de 65.78 años (48.02-83.50 años) en los pacientes con PCR para SARS-COV2 negativa. Con respecto a los marcadores bioquímicos, los pacientes con PCR positiva tuvieron menores niveles de neutrófilos ($5824/\text{mm}^3$ vs $7963/\text{mm}^3$; IC 95% $5514/\text{mm}^3$ - $8774/\text{mm}^3$ p <0.05) linfocitos (1196 $10/\text{mm}^3$ vs $1469/\text{mm}^3$; IC 95% $1136/\text{mm}^3$ - $1686/\text{mm}^3$ p < 0.05), monocitos ($475/\text{mm}^3$ vs $673/\text{mm}^3$; IC 95% 451 - $739/\text{mm}^3$ p <0.05) eosinófilos ($17.4/\text{mm}^3$ vs $89/\text{mm}^3$; 13.24 - $113.8/\text{mm}^3$ p<0.05).

En relación con las características tomográficas hasta un 54.78% de los pacientes con PCR negativa para SARS-COV2 tuvieron una tomografía con un CO-RADS <3 puntos y en el caso de los pacientes con PCR positiva para SARS-COV2 solo el 2.86%, siendo mas prevalentes en este grupo los hallazgos compatibles con CO-

RADS 5 y 6 (sospecha muy alta y confirmados previos al estudio) con un 91.91% de los pacientes. En el caso del patrón de imagen de las lesiones tomográficas en ambos grupos fue mas prevalente la de tipo vidrio deslustrado.

Se realizo un análisis de curva ROC (receiver operating characteristic) para evaluar la habilidad diagnóstica de infección por SARS-CoV-2 de biomarcadores séricos (eosinófilos, monocitos, neutrófilos, linfocitos e índice neutrófilo linfocítico), encontrando que la eosinopenia con un punto de corte menor de 20/mm³ produjo la mayor especificidad (51.8%), sensibilidad (83.3%), valor predictivo positivo (86.4%), valor predictivo negativo (45.7%) y área bajo la curva (AUC) (0.73). (ver gráfica 3 y tabla 2)



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Gráfica 3. Curvas ROC de los biomarcadores séricos.

Recuento		Resultado de PCR		Total
		Negativo	Positivo	
Eosinófilos $\leq 20/\text{mm}^3$	No	59	70	129
	Si	55	349	404
Total		114	419	533

Tabla 2. Tabla cruzada Eosinófilos $\leq 20/\text{mm}^3$ vs resultado de PCR

La tabla 3 muestra el AUC más alto para el caso de los eosinófilos (0.73), seguido de los monocitos (0.69), neutrófilos (0.66), índice neutrófilo linfocítico (0.55) y linfocitos (0.57).

Variables de resultado de prueba	Área	Desviación estándar	Significación asintótica	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Eosinófilos absolutos/ mm^3	.731	.029	.000	.674	.787
Monocitos absolutos/ mm^3	.696	.028	.000	.642	.750
Neutrófilos absolutos/ mm^3	.661	.030	.000	.602	.720
Linfocitos absolutos/ mm^3	.550	.032	.101	.486	.614
Índice neutrófilo linfocítico	.572	.033	.018	.508	.636

Tabla 3. Comparación de área bajo la curva (AUC) de los biomarcadores séricos.

Al comparar los individuos que fallecieron con los supervivientes, los fallecidos eran de mayor edad (58.1 ± 15.5 años) y mayoritariamente hombres (73.03%), ($p < 0.05$).

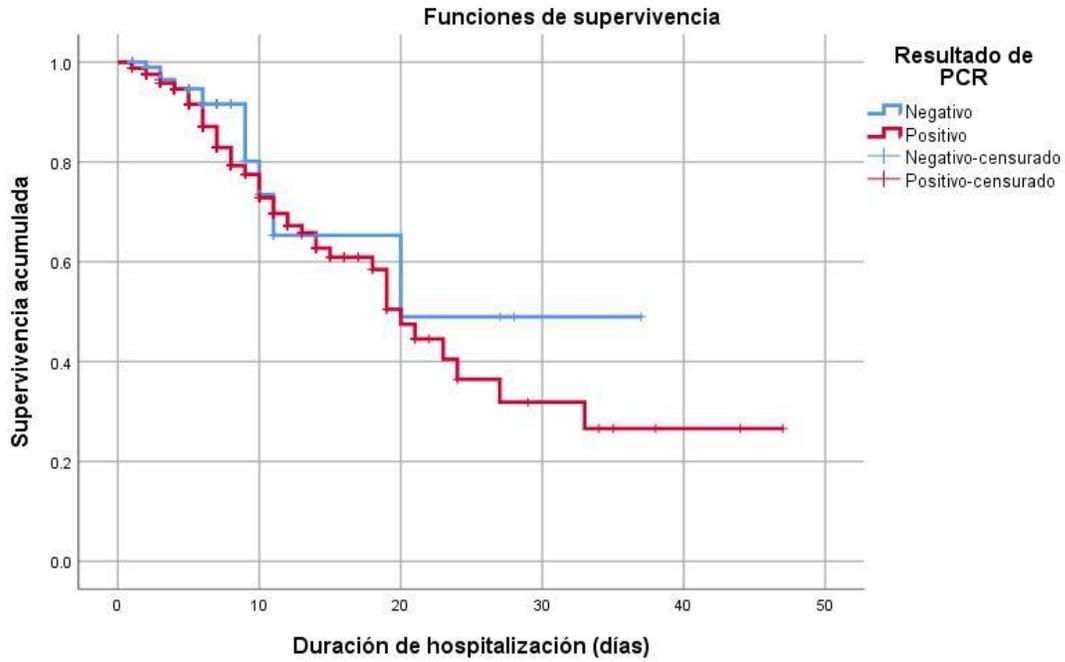
En el caso de los pacientes con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2, los fallecidos presentaron una media de edad de 68.51 años de los cuales 73.07% fueron

hombres. El periodo desde la admisión hasta la muerte fue de 6.865 días (IC 95% 6.13-7.59 días $p < 0.05$).

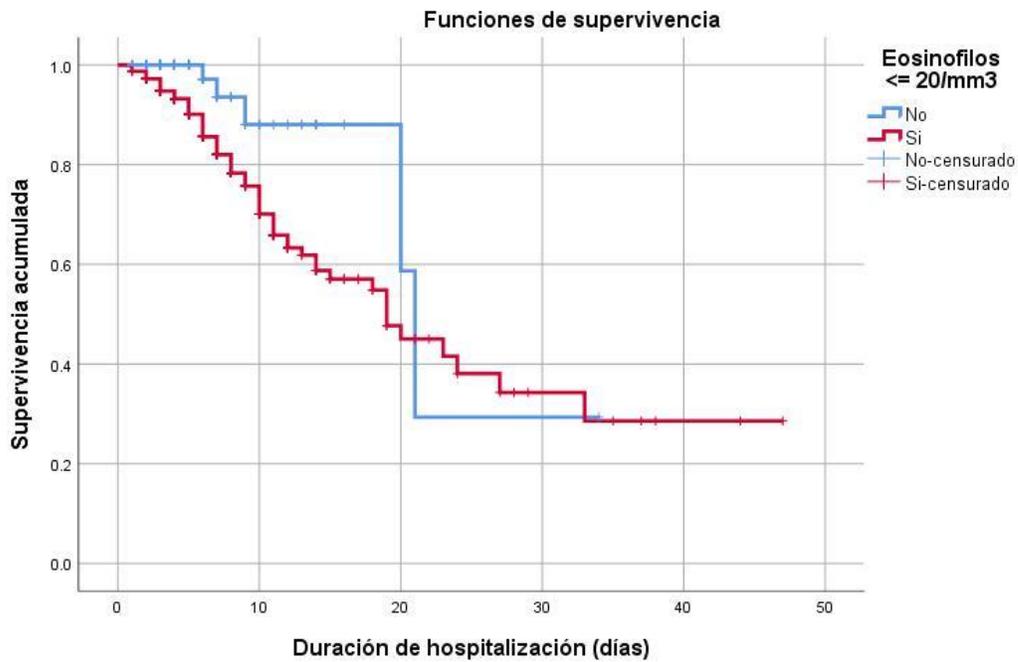
En cuanto al patrón imagenológico de lesión pulmonar, el patrón más común de los pacientes con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 fue vidrio deslustrado (46.92%), seguido del patrón en empedrado, consolidación y mixto (34.35%, 16.75% y 1.98, respectivamente); con respecto a la severidad ésta se clasificó como leve, moderada y severa, encontrándose en el 3.93%, 70.78% y 25.29% respectivamente.

En el análisis de supervivencia a 50 días entre los pacientes con RT-PCR para SARS-CoV-2 con prueba positiva y negativa, el valor de log rank fue de 0.330, la cual al ser mayor de 0.05 indica que no hay diferencia de supervivencia entre ambos grupos (el comportamiento de supervivencia es el mismo en ambos grupos). (Ver gráfica 4)

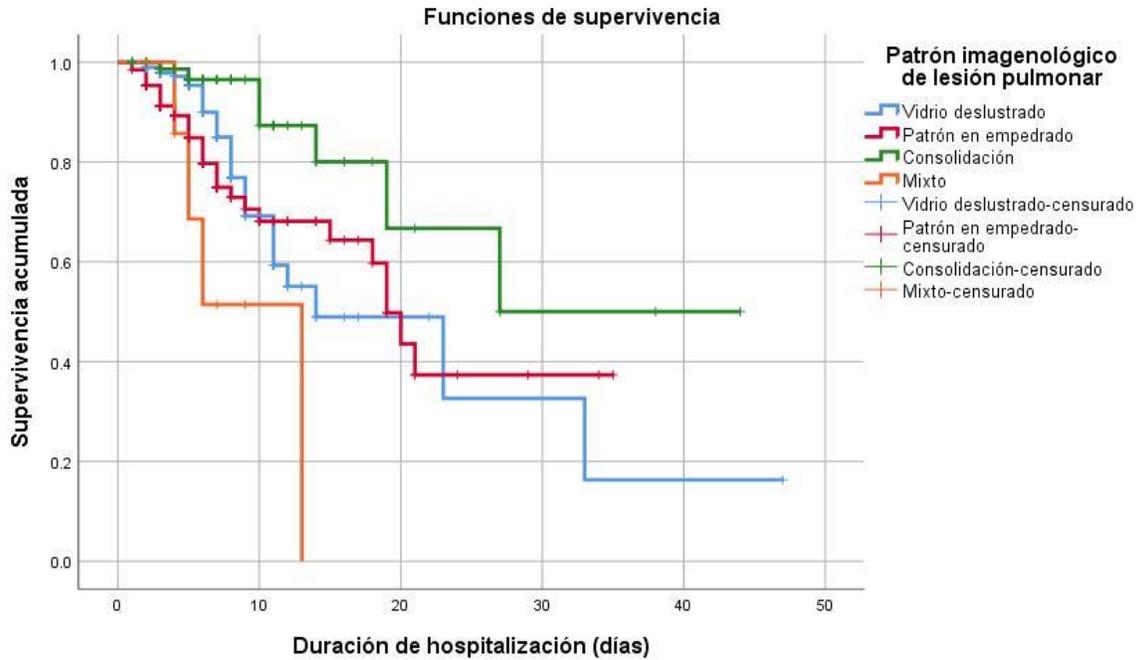
De igual manera, el análisis de Kaplan Meier mostró una diferencia en la mediana de supervivencia estadísticamente significativa entre los pacientes con niveles de eosinófilos $\leq 20/\text{mm}^3$ a su ingreso en comparación con aquellos con una cifra $> 20/\text{mm}^3$ (mediana de supervivencia 19 días vs 21 días, IC95% 13.01-24.98 días, $p < 0.05$). Por otro lado, al realizar el análisis de acuerdo con el patrón tomográfico, este mostró una menor supervivencia en los pacientes con patrón mixto y de vidrio deslustrado en comparación con aquellos que mostraron consolidación en la tomografía pulmonar al ingreso (mediana de supervivencia de vidrio deslustrado, empedrado, consolidación y mixto de 14.00, 19.00, 24.00, 13.00 respectivamente, IC95% 5.09-28.98, $p < 0.05$). (ver gráfica 5 y 6).



Gráfica 4. Curvas de Kaplan Meier para la diferencia de supervivencia entre pacientes con RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva y negativa.



Gráfica 5. Curvas de Kaplan Meier para la diferencia de supervivencia entre pacientes con Eosinófilos $\leq 20/\text{mm}^3$ vs $> 20/\text{mm}^3$.



Gráfica 6. Curvas de Kaplan Meier para la diferencia de supervivencia de acuerdo al patrón imagenológico de lesión pulmonar.

10. Discusión

A nivel mundial, los hospitales han tenido un papel importante en la respuesta al brote de COVID-19, estableciendo protocolos para clasificar y aislar a los pacientes sospechosos de COVID-19 y así evitar un mayor número de contagios. Los procesos de clasificación han ido mejorando conforme avanza el entendimiento de la enfermedad, siendo importante factores bioquímicos y de imagen de fácil acceso que ayuden a identificar la infección por COVID-19 lo que dio pauta a realizar nuestro estudio. Los hallazgos reportados en nuestro análisis apoyan que la eosinopenia es un predictor eficaz para determinar que pacientes son sospechosos de enfermedad por COVID-19 de otros pacientes con síntomas similares. La

eosinopenia (eosinófilos $<20/\text{mm}^3$) por si misma presentó una sensibilidad del 74.94% y una especificidad de 69.29% con AUC de 0.73 y con mayor importancia un valor predictivo positivo de 86.41%, lo cual indica que el 86.41% de los pacientes que son clasificados como positivos, de acuerdo con el valor de eosinófilos y a la selección de pacientes con síntomas respiratorios, son verdaderos pacientes con COVID-19. De acuerdo con las coordenadas de la curva ROC el mejor nivel de eosinófilos para diagnosticar COVID-19 es $<20/\text{mm}^3$ lo cual no dista a lo encontrado en un estudio francés en el que se documenta un punto de corte $<10/\text{mm}^3$. (16).

La eosinopenia se presenta en la mayoría de los pacientes como se ha documentado en varios estudios (7-11), sin embargo, esta se ha documentado también en otras enfermedades, como en la fiebre tifoidea (17). Actualmente los mecanismos por los cuales el COVID-19 produce la eosinopenia no están claros, y dentro de las posibilidades se encuentran el ataque viral directo a la médula ósea, bloqueo de la entrada de los eosinófilos a la circulación periférica o infiltración a ciertos órganos (como los pulmones). (10) Se han reportado estudios que han demostrado la utilidad de la eosinopenia ante los casos de sospecha de COVID-19 (7-12), sin embargo, en México no se cuenta con dichos estudios para valorar la respuesta de eosinófilos en nuestra población.

Con respecto al estudio de TAC, los resultados se clasificaron por medio de la categorización CO-RADS, y a pesar de ser un estudio operador dependiente, tuvo una sensibilidad y especificidad alta (90.21% y 70.25% respectivamente) para predecir una RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva, por lo que los pacientes con CO-RADS >4 con RT-PCR negativa podrían tratarse de pacientes falsamente negativos.

En nuestro estudio existieron 51 pacientes con TAC CO-RADS >4 con una RT-PCR negativa para SARS-CoV-2, de los cuales 28 (54.90%) presentaron eosinófilos menores de $20/\text{mm}^3$, de éstos, en la mayoría (18 pacientes) se concluyó el diagnóstico de neumonía bacteriana (ninguno contaba con aislamiento bacteriano por cultivo, solo en 5 pacientes se documentó tanto leucocitosis como procalcitonina elevada a su ingreso y en el resto aunque se egresaron con el diagnóstico de neumonía bacteriana pudieron tratarse de verdaderos falsos negativos), 2 presentaban antecedente de enfermedad renal crónica y se documentó datos de sobrecarga de volumen intravascular en la TAC; y en uno se egresó con diagnóstico de neumonía atípica probablemente viral con panel de virus respiratorios negativo y cultivos negativos.

De igual manera, fallecieron 5 pacientes de los cuales 100% presentaban cifras menores de $20/\text{mm}^3$, por lo que pudieron tratarse de pacientes con una infección verdadera por SARS-CoV-2. Sin embargo, dentro de la limitante de nuestro estudio no se pudieron hacer exámenes de extensión como pruebas serológicas para aumentar la probabilidad de esta aseveración.

Con relación a la mortalidad, se encontró por medio de curva de Kaplan Meier para el análisis de supervivencia, que no hay diferencia ante el hecho de haber presentado RT-PCR positivo o negativa para SARS-CoV2, esto probablemente se debió a que los pacientes que acudían a urgencias a pesar de la pandemia y que posteriormente resultaban con prueba de RT-PCR negativa fueron pacientes con enfermedades con alta mortalidad (choque séptico, complicaciones agudas de la diabetes, neoplasia en etapa terminal, neumonía bacteriana, etcétera). Aunque no

fue el objetivo del estudio, se observó una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con eosinófilos menores de $20/\text{mm}^3$ así como aquellos pacientes con patrón tomográfico mixto y de vidrio deslustrado a su ingreso.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran los siguientes: los hallazgos se obtuvieron de un estudio retrospectivo; además en comparación con los estudios reportados a nivel mundial nuestra serie cuenta con menor cantidad de población de estudio, por lo que se requiere una mayor validación de nuestros hallazgos con una cohorte prospectiva más grande. Además, nuestro estudio consistió en un alto porcentaje de pacientes hospitalizados, quienes contaban con todas las pruebas, tanto de imagen como bioquímicas necesarias como criterios de inclusión teniendo una menor cantidad de pacientes negativos, por lo que, en su mayoría fueron pacientes que posteriormente resultaron tener una prueba de RT-PCR positiva para SARS-CoV2, teniendo menor cantidad de pacientes negativos; esto sugiere que, para mejorar el poder predictivo de nuestro modelo, futuros estudios deberán incluir un mayor número de pacientes ambulatorios. De igual manera, no se estudió la respuesta de los eosinófilos con relación a las comorbilidades de los pacientes (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etcétera). La prueba de RT-PCR a veces puede producir falsos negativos (1-30%) principalmente debido a carga viral insuficiente por debajo de los límites de detección, posible degradación de los ácidos nucleicos virales durante la recolección, transporte y almacenamiento de la muestra, por lo que nuestro modelo no es perfecto. (18-20)

11. Conclusiones

Los eosinófilos circulantes se han asociado a patología respiratoria alérgica e infecciones virales como mecanismo de defensa a los mismos, sin embargo, en diferentes estudios se ha visto asociado como factor que facilita el diagnóstico y el pronóstico para infección por SARS-COV2.

En nuestro estudio se analizaron las diferentes características tanto bioquímicas como de imagen de los pacientes que acudieron a valoración al hospital central norte de Pemex, encontrándose que la predicción de diagnóstico en relación con una prueba positiva posterior de PCR para SARS-COV2 fue mayor con los eosinófilos que con cualquier otro parámetro bioquímico estudiado, sin embargo, se requieren más estudios para determinar la utilidad de los eosinófilos en el pronóstico y severidad de la infección por SARS-CoV-2.

12. Bibliografía

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020, August 25). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, Vol. 324, pp. 782–793.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
3. Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. (2020). Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Revista Clínica Espanola*, 220(8), 463–471.
<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>
4. Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., ... Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 425–434.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
5. Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., ... Xia, L. (2020). Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 296(2), E32–E40.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
6. Woloshin, S., Patel, N., & Kesselheim, A. S. (2020). False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. *New England Journal of Medicine*, 383(6), e38. <https://doi.org/10.1056/nejmp2015897>
7. Xia, Z. (2020, June 1). Eosinopenia as an early diagnostic marker of COVID-19 at the time of the epidemic. *EClinicalMedicine*, Vol. 23.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100398>

8. Lindsley, A. W., Schwartz, J. T., & Rothenberg, M. E. (2020, July 1). Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 146, pp. 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.021>

9. Li, Q., Ding, X., Xia, G., Chen, H. G., Chen, F., Geng, Z., ... Wang, Z. (2020). Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study. *EClinicalMedicine*, 23.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100375>

10. Yan, B., Yang, J., Xie, Y., & Tang, X. (2021). Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. *World Allergy Organization Journal*, 14(3), 100521. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100521>

11. Fraissé, M., Logre, E., Mentec, H., Cally, R., Plantefève, G., & Contou, D. (2020). Eosinophilia in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Critical Care*, 24(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03361-z>

12. Nair, A. P., Soliman, A., Al Masalamani, M. A., De Sanctis, V., Nashwan, A. J., Sasi, S., ... Yassin, M. A. (2020). Clinical outcome of eosinophilia in patients with covid-19: A controlled study. *Acta Biomedica*, 91(4), 1–10.
<https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.10564>

13. Qian, G. Q., Zhang, X., Ma, A. H. Y., & Yang, N. B. (2020, July 1). Response to: Eosinophil count in severe coronavirus disease 2019. *QJM*, Vol. 113, pp. 513–514.
<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa138>

14. Xie, G., Ding, F., Han, L., Yin, D., Lu, H., & Zhang, M. (2021). The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 76(2), 471–482.
<https://doi.org/10.1111/all.14465>

15. Ferastraoaru, D., Hudes, G., Jerschow, E., Jariwala, S., Karagic, M., de Vos, G., ... Ramesh, M. (2021). Eosinophilia in Asthma Patients Is Protective Against Severe COVID-19 Illness. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(3), 1152-1162.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.045>

16. Outh, R., Boutin, C., Gueudet, P., Suzuki, M., Saada, M., & Aumai^{tre}, H. A. (2021). Eosinopenia <100/mL as a marker of active COVID-19: An observational prospective study. *Immunology and Infection*, 54, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.12.005>

17. Khosla SN, Anand A, Singh U, Khosla A. Haematological profile in typhoid fever. *Trop Doct* 1995;25(4):156–8.

18. Long, D. R., Gombar, S., Hogan, C. A., Greninger, A. L., O'Reilly-Shah, V., Bryson-Cahn, C., ... Sunshine, J. E. (2021). Occurrence and Timing of Subsequent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction Positivity Among Initially Negative Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 72(2), 323–326. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA722>

19. Arevalo-Rodriguez, I., Buitrago-Garcia, D., Simancas-Racines, D., Zambrano-Achig, P., Campo, R. Del, Ciapponi, A., ... Zamora, J. (2020). FALSE-NEGATIVE RESULTS OF INITIAL RT-PCR ASSAYS FOR COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW. *MedRxiv*, 2020.04.16.20066787. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20066787>

20. Kanji, J. N., Zelyas, N., MacDonald, C., Pabbaraju, K., Khan, M. N., Prasad, A., ... Tipples, G. (2021). False negative rate of COVID-19 PCR testing: a discordant testing analysis. *Virology Journal* 2021 18:1, 18(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/S12985-021-01489-0>