



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

DETERMINACIÓN DE EOSINÓFILOS EN EL EXUDADO
NASOFARÍNGEO EN PACIENTES CON PCR POSITIVA PARA
SARS-COV-2 EN COMPARACIÓN CON PCR NEGATIVA.

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ERIKA DANIELA ROMERO MEZA

ASESORES DE TESIS:

DRA. ELSA ACOSTA JIMÉNEZ

DRA. MARÍA PILAR CRUZ DOMÍNGUEZ

DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO



CIUDAD DE MÉXICO 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. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. ELSA ACOSTA JIMÉNEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PATOLÓGICA PEDIÁTRICA

DRA. ERIKA DANIELA ROMERO MEZA

MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE PATOLÓGICA PEDIÁTRICA

No. DE REGISTRO:

R-2020-3501-224

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26
ANEXOS	29

RESUMEN

Determinación de eosinófilos en el exudado nasofaríngeo en pacientes con PCR positiva para SARS-COV-2 en comparación con PCR negativa.

Romero Meza ED* Acosta-Jiménez E**, Cruz Dominguez MP***, Peralta Amaro AL. **** Angeles Garay U*****

*Residente de Patológica Pediátrica, **MedicoAnatomopatologa*** Jefe de la División de Investigación, **** Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna, ***** Jefe de Epidemiología

Introducción: La última amenaza para la salud mundial es el actual brote de la enfermedad respiratoria causada por Coronavirus (COVID-19). Existen consideraciones emergentes acerca de la relación entre los eosinófilos y el COVID 19. No se ha determinado si la eosinopenia y eosinofilia tisular está contribuyendo directamente al curso de la enfermedad. Existen pocos estudios de eosinófilos a nivel tisular en pacientes que hayan tenido prueba de PCR positiva para SARS-COV-2.

Justificación: Nuestro centro hospitalario fue uno de los más importantes y de referencia a nivel nacional para la atención de pacientes con scv2, por lo que fue necesario tener estrategias en esta emergencia sanitaria, aprovechando la gran cantidad de pruebas de PCR, fue utilizada paralelamente para conocer la importancia del papel de eosinofilos en esta infeccion, a nivel tisular (nasofaríngeo).

Objetivo: Se cuantificó y comparó el número de eosinófilos por campo a seco fuerte en citología nasofaríngea en pacientes con PCR positiva para SARS COV-2 en comparación con PCR negativa.

Material y métodos: Se tomaron citologías nasofaríngeas de los pacientes con sospecha de infección por COVID-19 del 15 de octubre al 15 de noviembre de 2020, se tiñeron con técnica de H&E, se realizó conteo de eosinófilos por campo a seco fuerte y se comparó de acuerdo a la positividad o negatividad de la prueba de PCR para SARS-COV-2.

Conclusión: La conclusión de este estudio es que las citologías puede ser una herramienta para la identificación rápida de pacientes con infección de COVID-19, además de un auxiliar predictivo temprano en el pronóstico y tratamiento.

ABSTRACT

Determination of eosinophils in nasopharyngeal exudate in patients with positive PCR for SARS-COV-2 compared with negative PCR.

Romero Meza ED * Acosta-Jiménez E **, Cruz Dominguez MP ***, Peralta Amaro AL. **** Angeles Garay U *****
* Resident of Pediatric Pathology ** Physician or Anatomopathologist *** Head of the Research Division, **** Physician attached to the Department of Internal Medicine, ***** Chief of Epidemiology

Introduction: The latest threat to global health is the current outbreak of respiratory disease caused by Coronavirus (COVID-19). There are emerging considerations about the relationship between eosinophils and COVID 19. It has not been determined whether tissue eosinopenia and eosinophilia are directly contributing to the course of the disease. There are few studies of eosinophils at the tissue level in patients who have had a positive PCR test for SARS-COV-2.

Justification: Our hospital center was one of the most important and of reference at the national level for the care of patients with scv2, so it was necessary to have strategies in this health emergency, taking advantage of the large number of PCR tests, it was used in parallel to to know the importance of the role of eosinophils in this infection, at the tissue level (nasopharynx).

Objective: The number of eosinophils per strong dry field was quantified and compared in nasopharyngeal cytology in patients with positive PCR for SARS COV-2 compared with negative PCR.

Material and methods: Nasopharyngeal cytologies were taken from patients with suspected COVID-19 infection from October 15 to November 15, 2020, stained with the H&E technique, eosinophil counting was performed by strong dry field and compared according to the positive or negative PCR test for SARS-COV-2.

Conclusion: The conclusion of this study is that cytologies can be a tool for the rapid identification of patients with COVID-19 infection, as well as an early predictive aid in prognosis and treatment.

INTRODUCCIÓN

La última amenaza para la salud mundial es el actual brote de la enfermedad respiratoria que recientemente recibió el nombre de Enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19). Covid-19 fue reconocido en diciembre de 2019. ⁽¹⁾

Rápidamente se demostró que era causado por un nuevo coronavirus que está estructuralmente relacionado con el virus que causa enfermedades respiratorias agudas graves (SARS). ⁽²⁾

Los coronavirus poseen el genoma más grande de todos los virus ARN y éste pertenece a la familia de los betacoronavirus. Esta familia contiene siete virus que pueden causar infecciones severas en los seres humanos: HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Son virus zoonóticos, de hebra simple de ARN envuelto. Los viriones son esféricos con espinas o espículas pronunciadas formadas de glicoproteínas, llamada proteína S, en la superficie de la envoltura. Además, de proteínas estructurales en donde se incluye la envoltura (proteína E), la matriz (proteína M), y la nucleocápside (proteína N).

Las glicoproteínas de las espículas o “spikes” (S) del virus actúan como mediadores ante el receptor celular y como proteínas de fusión, por lo que reviste de gran importancia, ya que son las proteínas que permiten el ingreso del virus a la célula blanco. La proteína S es trimérica y posee subunidades S1 y S2, siendo S1 la que porta el dominio de unión al receptor (*RBD receptor binding domain*), que interacciona con la célula blanco uniéndose a un dominio de la enzima convertasa de la angiotensina II o ACE2. La proteína S y su interacción con la ACE2, lleva a

una mayor concentración de angiotensina II que puede llevar a vasoconstricción local. La proteína S puede unirse a los receptores de las células pulmonares y de los vasos sanguíneos, que en casos severos puede llevar a consolidación pulmonar y daño alveolar difuso que genera una membrana sobre ellos, lo que lleva a distrés respiratorio y fibrosis.

El SARS-CoV-2 o nuevo CoV (nCoV) comparte una homología en el ARN con el SARS-CoV del 2003 del 80%, y del 96% con el coronavirus que circula en murciélagos BatCoV RaTG13, del cual pudo haberse transmitido al ser humano. El virus responsable del SARS en el 2003 (SARS-CoV) fue detectado por primera vez en noviembre del 2002 en China y guarda grandes similitudes con el nCoV o SARS-CoV-2, responsable del brote iniciado igual en China, pero que se ha extendido a nivel mundial. Ambos virus comparten su lugar de origen geográfico y zoonótico, pues ambos se derivan de coronavirus circulantes en distintas especies de murciélagos. Comparten, además, su modo de propagación a través de gotas de saliva y contacto estrecho, pero guardan diferencias significativas en su periodo de latencia, que es mayor en el COVID-19 (3-7 días vs 1-4 días), así como en las poblaciones más susceptibles a padecer la enfermedad, pues durante el brote del 2003 se vieron afectados principalmente adultos jóvenes con una razón hombre/mujer cercana a 1; mientras que el nCoV parece afectar de forma más severa adultos mayores, y presenta una proporción de más de 2 hombres por cada mujer.⁽³⁾

Este virus se transmite de persona a persona por medio de tos, estornudos por medio de gotículas de saliva o aerosoles en la respiración, y por personas que

entran en contacto con objetos contaminados con esas gotas de saliva. También, se ha detectado el virus en las heces de las personas infectadas, lo que podría indicar la posibilidad del contagio fecal-oral. Las personas infectadas pueden expulsar partículas virales en promedio por 20 días. Se replica eficientemente en las vías respiratorias superiores, haciendo que en individuos infectados se produzcan grandes cantidades de este virus, incluso antes del inicio de los síntomas, lo que favorece una mayor propagación de la infección. Existe evidencia también de transmisión del virus desde personas asintomáticas.

Las manifestaciones clínicas del COVID-19 son similares a las del SARS y varía desde individuos asintomáticos, a personas con síntomas leves y pacientes con fallo respiratorio fulminante. Los cuadros clínicos son caracterizados por fiebre, mialgia, fatiga, tos seca y disnea, que en casos severos evoluciona a un cuadro de distrés respiratorio. Otros síntomas que se podrían presentar son rinorrea, dolor de garganta y diarrea. La tos seca o la falta de aliento es el síntoma más comúnmente encontrado en los pacientes (82 % de los casos), seguido de fiebre (48 %) y dolor de garganta (30 %).

El COVID-19, en los casos más severos se presenta como un cuadro progresivo caracterizado por neumonía, distrés respiratorio con la consecuente disminución en la saturación de O₂ en la sangre, que requiere de ventilación mecánica. Las causas de muerte asociadas a esta enfermedad están relacionadas con falla respiratoria, shock o falla multiorgánica; principalmente asociado a personas de edad avanzada, pero se han documentado casos en adultos jóvenes, con enfermedades crónicas, diabetes, hepatitis B, inmunodeficiencias o uso de inmunosupresores. Otros

factores asociados a mal pronóstico son el fumado crónico, hipertensión y males cardíacos. ⁽³⁾

Su diagnóstico se centra en la detección del material genético viral en muestras respiratorias de personas sospechosas. Se deben tener en consideración, variables como la técnica en la toma de la muestra, el tipo de muestra, los días de evolución del cuadro, y otras variables preanalíticas; así como limitaciones intrínsecas del método, en la interpretación de los resultados, pues estas pruebas están sujetas a falsos negativos. ⁽³⁾ La bioseguridad es un aspecto muy importante que se debe considerar durante la toma y el manejo de la muestra requerida para el diagnóstico de la enfermedad COVID-19. La OMS recomienda el nivel 2 para realizar las pruebas de diagnóstico. El personal de laboratorio debe tener entrenamiento específico en el manejo de agentes patógenos, bajo la supervisión directa de un investigador competente, según las normas de bioseguridad de cada laboratorio. Se ha considerado que las muestras del tracto respiratorio superior aumentan la sensibilidad de las pruebas moleculares, además de ser más fáciles de obtener. Para la toma de muestra, la OMS recomienda que el material se colecte con un hisopo de punta sintética (por ejemplo, nailon o dacrón) y un eje de aluminio o plástico. El procedimiento recomendado para recoger una muestra nasofaríngea de calidad implica insertar el hisopo y frotar en la fosa nasal paralela al paladar, manteniendo el hisopo en su lugar durante unos segundos para permitir la secreción y la absorción. Inmediatamente después se coloca el hisopo en un tubo estéril que contiene 2-3 ml de medio de transporte viral. El procedimiento para recolectar muestras de la orofaringe implica frotar la faringe posterior, evitando la lengua e, inmediatamente, colocar el hisopo en otro tubo estéril separado que también

contiene 2–3 ml de medios de transporte virales. Está demostrado que el uso incorrecto de los hisopos, la absorción inapropiada de material de diagnóstico y la inserción en viales inadecuados causar errores de diagnóstico.

Los errores preanalíticos en los estudios pueden ocurrir por falta de identificación o identificación errónea de la muestra, la colección inadecuada o la cantidad insuficiente de la muestra por analizar, las condiciones imprecisas de transporte y almacenamiento de la muestra (exposición a lesiones, cadena de frío poco confiable, tiempo de transporte prolongado) y la presencia de sustancias interferentes (por ejemplo, liberación de componentes celulares que pueden interferir en el ensayo debido a la congelación de sangre entera, uso de aditivos inapropiados).⁽⁴⁾

En un estudio realizado en China en abril de 2020 encontraron que en la mayoría de pacientes con PCR positiva para SARS-COV-2 apareció eosinopenia. Los mecanismos no están del todo claros, las posibilidades incluían un ataque viral a la médula ósea, el bloqueo de la entrada de eosinófilos la circulación periférica o la infiltración en ciertos órganos (como los pulmones).⁽⁵⁾

Sin embargo, la eosinopenia no se ha asociado con un curso clínico desfavorable⁽⁵⁾

Los eosinófilos se originan a partir de células madre CD34⁺ en la médula ósea como células diferenciadas terminalmente; de hecho, ya no proliferan una vez formados. En condiciones fisiológicas, el recuento de eosinófilos solo cubre un pequeño porcentaje de leucocitos circulantes, alrededor del 1-3%, pero sus niveles pueden variar en diferentes condiciones.

En el MERS-CoV, al igual que en el COVID-19, se demostró que los pacientes tenían infiltrados celulares inflamatorios extensos en el intersticio y los alvéolos y, además, contribuyen al daño pulmonar ya que también comprometen la función pulmonar. En consecuencia, algunos autores especulan que probablemente los neutrófilos, la eosinofilia, los macrófagos y los linfocitos migran de la sangre periférica al tejido pulmonar, provocando neutropenia, eosinopenia y linfopenia.

También en un estudio Italiano, se demostró una disminución significativa de los eosinófilos circulantes. En 294 pacientes (M / F 148 / 206; rango de edad: 24-95 años; edad media: 68,8 años) hospitalizados, la mediana del recuento de eosinófilos fue de $0,01 \times 10^9 / l$ (media 0,028, DE +/- 0,04).

Algunos autores también han especulado que la mejoría de la eosinopenia también puede ser un indicador de mejoría del COVID-19, pero se necesitarán más datos para confirmarlo. ⁽⁶⁾

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, comparativo de un grupo secuencial de pacientes mayores de 18 años, sin distinción de género, pertenecientes al Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, que se encontraban hospitalizados en el séptimo piso con sospecha de infección por SARS-COV-2, a quienes se les realizó prueba nasofaríngea para detección de SARS-COV-2, durante el mes de diciembre de 2020. Previamente al ingreso al séptimo piso del hospital con las medidas de protección personal necesarias, se solicitó el consentimiento de la toma de muestra a los pacientes que se encontraban conscientes y a los familiares de los pacientes que se encontraban inconscientes, con isopos estériles de la marca crmglobe, Lote 202007, Exp: 202507, se realizó la toma del hisopado en cada narina, posteriormente se extendió la muestra de moco nasal en la laminilla estéril, previamente rotulada con número de cama de cada paciente, se colocó en un contenedor con alcohol a 96°, y posteriormente en el Departamento de Anatomía Patológica del Centro Médico Nacional “La Raza”, se procesaron las laminillas con técnica de Hematoxilina & Eosina (H&E).

Se descartaron todos aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedades alérgicas, con enfermedades del tracto respiratorio superior, con diagnóstico de enfermedades autoinmunes, pacientes en tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores y se eliminaron aquellos con muestra insuficiente o inadecuada y con resultado de PCR inválido.

Los datos se recopilaron en una hoja de captura previamente establecida, la cual se ligó a una base datos. Se comparó el número de eosinófilos de los pacientes con diagnóstico confirmado de SARS-COV-2 contra pacientes con prueba negativa.

Se utilizó el microscopio LEICA ICC50HD para el conteo de eosinófilos en la citología de moco nasal, se tomaron fotomicrografías a amplificación original de 100X, 200X y 630X, los datos obtenidos se vaciaron en un formulario de Excel con decodificación para su análisis estadístico. El análisis se realizó con el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v. 25. La estadística fue analítica y descriptiva mediante medidas de tendencia central expresada en porcentajes, los datos se registraron en tablas y en gráficos ponderados al 95%, frecuencias simples y proporciones para las variables categoricas. Las correlaciones se realizaron con prueba de *t* de Student, Spearman, Pearson y Chi-cuadrada (χ^2) con un valor de $p < 0.05$ para significancia estadística.

RESULTADOS

Se incluyeron 50 sujetos, 25 de ellos con infección confirmada por PCR SARS-COV-2, 25 de ellos controles sanos (CS) (Tabla 1). La edad en CS fue de 29 (24-63) años y para los pacientes con COVID-19 fue de 51 (18-82) años. Acerca de las comorbilidades en pacientes con COVID-19: 4 (16%) tenían diabetes mellitus tipo 2, 5 (20%) hipertensión arterial y 12 (48%) obesidad, una EPOC, tabaquismo significativo o cáncer. 19 pacientes con COVID fueron hospitalizados por 6 (0-27) días.

Respecto a los síntomas en COVID-19 los pacientes tenían tos 88%, fiebre 78%, disnea 46%, cefalea 19%, ataque al estado general en 48% y odinofagia 48%, mialgias 64%, artralgias 68% y otros síntomas se presenta con menos frecuencia. (Tabla 2).

En biometría hemática observamos leucocitosis en COVID-19 12620 ± 6100 cel / dL comparado con HC $6690 \pm 1,080$ células / dL, y neutrofilia pero eosinófilos, linfocitos totales y monocitos fueron significativamente menores en COVID-19 ($p > 0.009$) reportados en la tabla 3.

Al analizar las muestras de los pacientes COVID-19 en las muestras de la fosa nasal derecha 80 (0-423) eosinófilos y en la fosa nasal izquierda 50 (0-33) eosinófilos y en el grupo de pacientes sanos menos de 10 eosinófilos en cada muestra de las dos fosas nasales (Figuras 1 a 3). Los pacientes hospitalizados tenían en promedio 2 días con síntomas de neumonía como disnea, dolor torácico o saturación de oxígeno menor al 94%, véase tabla 4.

El fármaco más utilizado fue el antimicrobiano hasta en el 75% de los pacientes, los anticoagulantes en el 67%, los AINE en el 46%, los macrólidos en el 13% e inmunosupresores en un solo paciente. 12 de los pacientes con diagnóstico confirmado tenían ventilación mecánica al momento de tomar la citología, el resto con mascarilla reservorio y puntas nasales con oxígeno suplementario. Desafortunadamente, 11 de los pacientes murieron debido a complicaciones de la infección (Tabla 5). Es importante mencionar que 23 de los pacientes control ya tenían las dos dosis de la vacuna SARS-COV2.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

Características	COVID-19 n=25	Controles sanos n=25
Edad (años)	51 (18-82)	29 (24-63)
Mujeres	10 (40)	16 (64)
Hombres	15 (60)	9 (46)

Tabla 1. Edad de controles sanos y pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR

COMORBILIDADES DE LA POBLACIÓN

	COVID-19 n=25	Controles sanos n=25
Diabetes Mellitus Tipo 2	4 (16)	0 (0)
Hipertensión arterial sistémica	5 (20)	0 (0)

Tabla 2. Enfermedades concomitantes asociadas con la infección por COVID-19

DETERMINACIÓN SÉRICA DE CÉLULAS SANGUÍNEAS

	COVID-19 n=25	Controles sanos n=25
Leucocitos totales S cel/dL $\mu \pm DE$	12620 \pm 6100	6690 \pm 1,080
Neutrófilos S	83 (58-69)	63 (60-97)
Linfocitos S m	9 (1-19)	25 (19-32)
Monocitos S m	5 (2-10)	10 (5-67)
Eosinofilos S m	1 (0-5)	2 (1-3)
Eosinófilos en citología (ND)	80 (0-423)	5 (0-33)
Eosinófilos en citología (NI)	50 (0-235)	3 (0-24)
Tiempo de evolución	2 (0-11)	0

Tabla 3. Valores séricos de células sanguíneas (Glóbulos blancos)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRESENTADAS ANTES DE LA TOMA DE PRUEBA DE PCR Y CITOLOGÍA NASAL.

Síntoma	COVID-19 n=25	Controles sanos n=25
	N (%)	N (%)
Tos	22 (88)	0 (0)
Fiebre	22 (88)	0 (0)
Cefalea	19 (48)	1 (4)
Artralgia	17 (68)	1 (4)
Mialgia	16 (64)	0 (0)
Ataque al estado general	12 (48)	0 (0)
Odinofagia	12 (48)	1 (4)
Disnea	11 (46)	0 (0)
Rinorrea hialina	8 (32)	1 (4)
Inicio subit	7 (28)	0 (0)
Escalofrios	7 (28)	1 (4)
Conjuntivitis	5 (20)	0 (0)
Irritabilidad	5 (20)	0 (0)
Dolor abdominal	3 (12)	1 (4)
Dolor torácico	3 (12)	0 (0)
Diarrea	3 (12)	0 (0)
Cianosis	2 (8)	0 (0)
Anosmia	2 (8)	0 (0)
Disgeusia	2 (8)	0 (0)
Vómito	1 (4)	0 (0)

Tabla 4. Principales síntomas presentados por los pacientes con diagnóstico de Covid-19, en comparación con la ausencia de sintomatología en los controles sanos.

TRATAMIENTO EMPLEADO DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

Medicamento n (%)	Covid-19 n (%)	Controles sanos n (%)
Inmunosupresores	1 (4)	0 (0.0)
AINES	11 (46)	0 (0.0)
Antibióticos	18 (75)	0 (0.0)
Macrólidos	3 (13)	0 (0.0)
Cefalosporinas	0 (0.0)	0 (0.0)
Anticoagulantes	16 (67)	0 (0.0)
Mortalidad	11 (46)	0 (0.0)

Tabla 5. Medicamentos empleados durante el tratamiento de pacientes con infección por SARS-COV-2

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

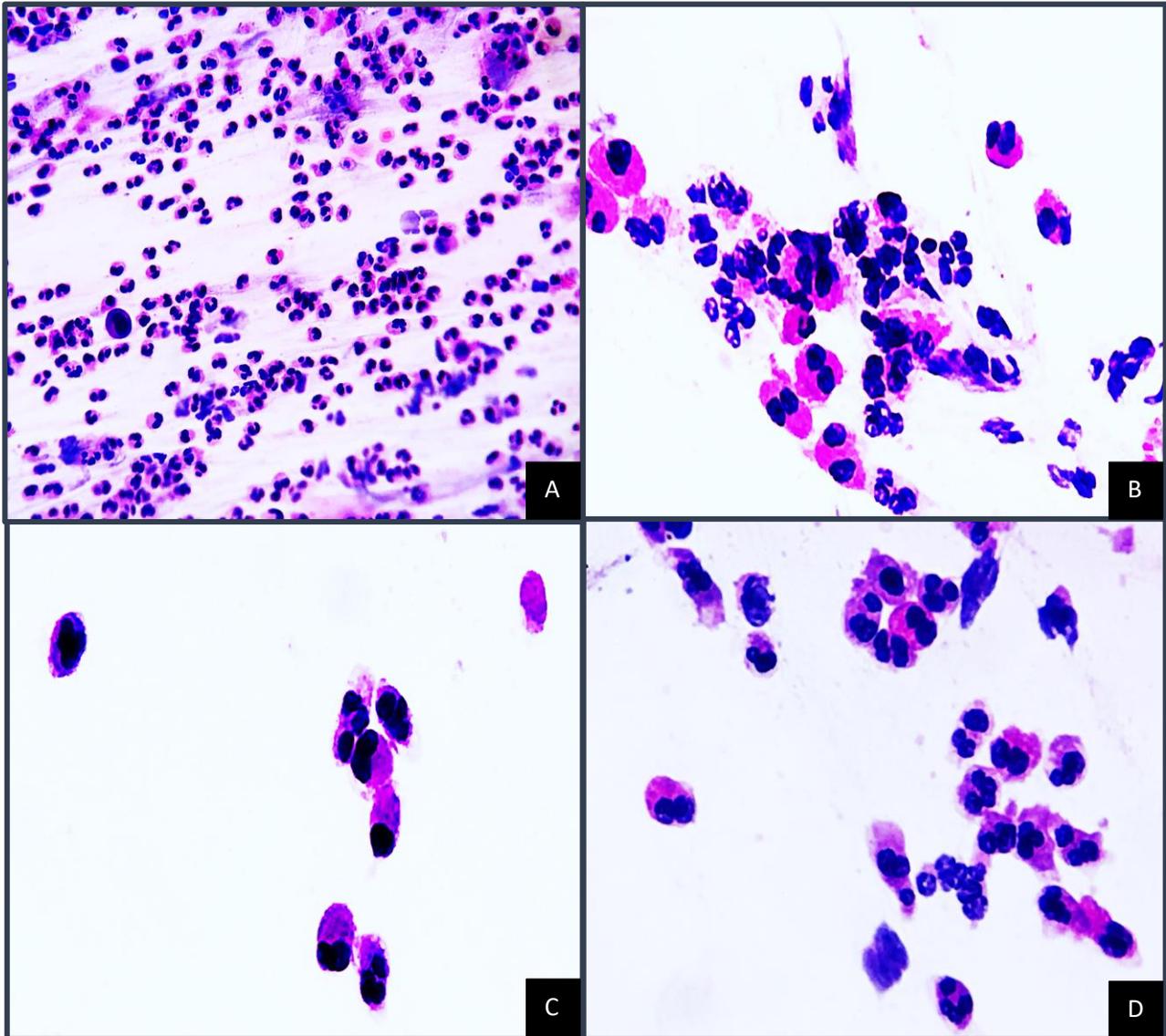


Figura 1. Vista panorámica de citología nasal en la que se observan células inflamatorias agudas y crónicas bajas (A), vista a mayor aumento en la que se aprecian eosinófilos, con citoplasma eosinófilico granular intenso, y dos lóbulos nucleares basófilos, acompañados de otras células inflamatorias agudas (B, C y D). Tinción de hematoxilina y eosina.

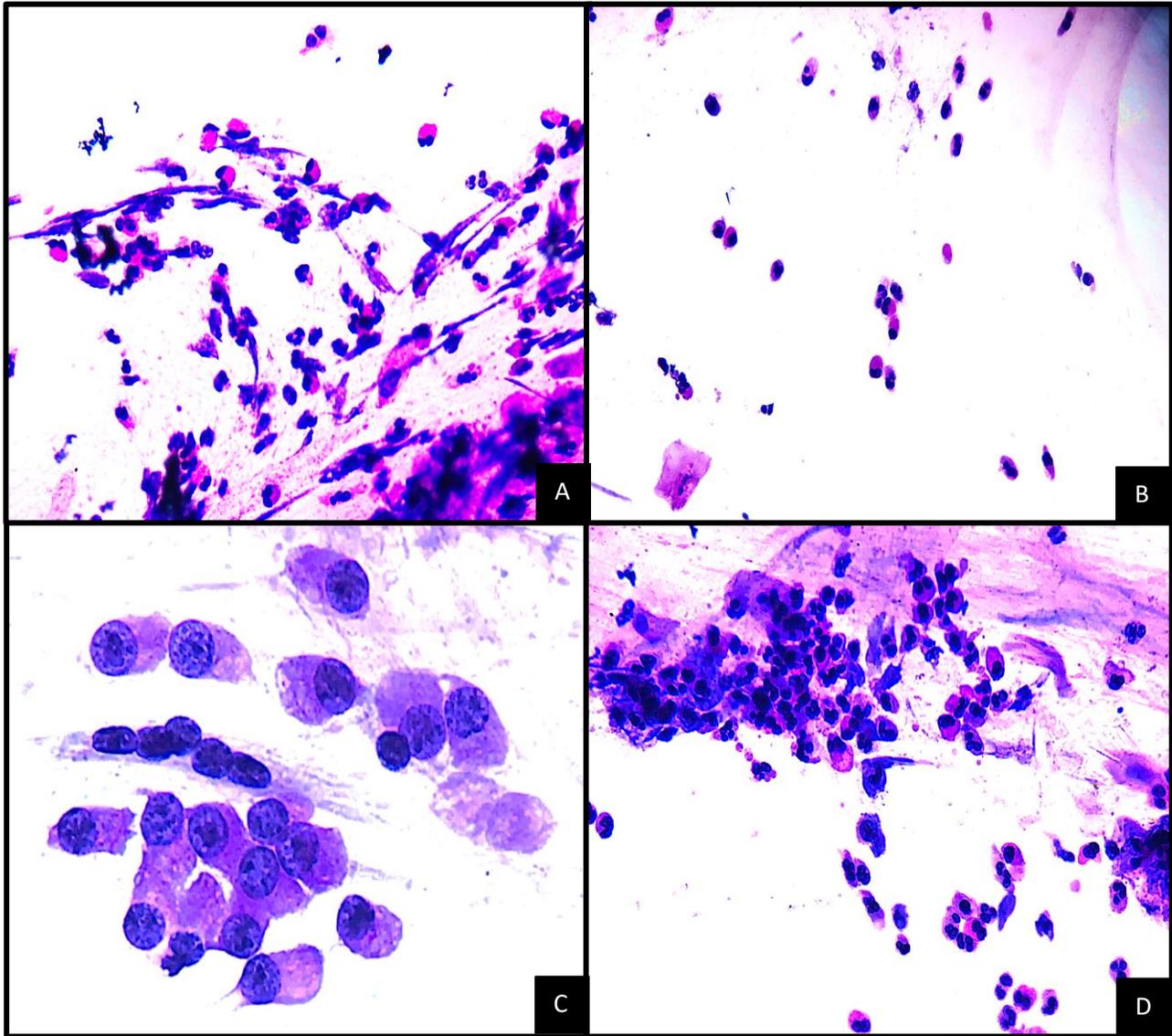


Figura 2. Vista panorámica de citología nasal en la que se observan células inflamatorias agudas y crónicas, algunas de ellas con fenómeno de Azzopardi (A), Aumento en la que se aprecian eosinófilos, y una célula epitelial con citoplasma amplio eosinófilo y cambios reactivos secundarios a la inflamación (B). Células plasmáticas con citoplasma abundante y núcleos redondos rechazados hacia un polo de la célula (C). Vista en la que se observan abundantes eosinófilos con material mucinoso anfófilo (D).

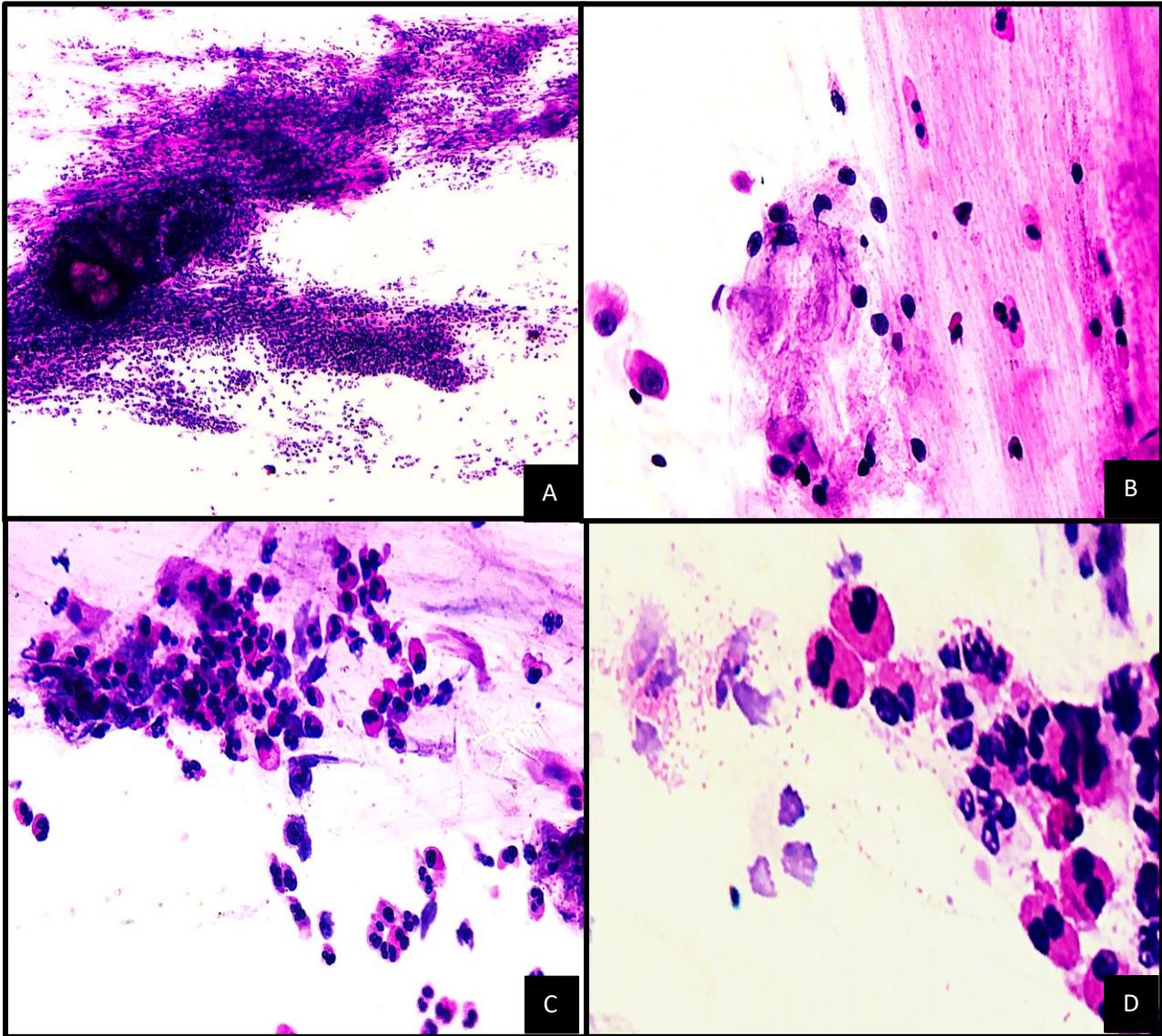


Figura 3. Vista panorámica de citología nasal en la que se observa un extenso celular con celularidad abundante (A), vista a mayor aumento en la que se aprecian eosinófilos acompañados por abundante material mucinoso (B). Fotomicrografías en las que se aprecian cambios reactivos de las células epiteliales y flora cococida (C y D).

DISCUSIÓN

Es necesario seguir explorando el SARS-CoV-2 y su impacto en el cuerpo humano y, por extensión, en la salud pública mundial.

Debido a que la OMS declaró la pandemia de COVID-19, todo el personal de salud, incluidos los patólogos, han sido llamados a un esfuerzo común y solidario en las diferentes disciplinas en las que trabajan, con énfasis en la priorización de actividades en este momento de emergencia de salud global, manteniendo así un tiempo de respuesta óptimo y de alto nivel para la actividad de diagnóstico de rutina mientras se investiga al mismo tiempo el proceso COVID-19. Los hallazgos histopatológicos post mortem y las biopsias podrían desempeñar un papel esencial en la comprensión de la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2. Finalmente, se necesita más investigación utilizando tejidos frescos, congelados y fijados con formalina, así como citologías de secreciones o fluidos de los pacientes tanto vivos como obtenidos de autopsias o biopsias para comprender mejor el tropismo del SARS-CoV-2 y el alcance de sus efectos en diferentes órganos y tejidos. Las técnicas IHC, genómicas y basadas en PCR realizadas en estos tejidos serán relevantes para tales investigaciones en un futuro próximo.

Será importante evaluar la presencia de eosinófilos y el depósito de sus productos granulares en el pulmón de pacientes con COVID-19, para controlar la exposición a glucocorticoides y determinar el papel de los eosinófilos en el COVID- 19. ⁽¹⁾

Nuestro estudio fue con una muestra exploratoria y con un grupo control y correlaciona con lo reportado por otros autores como Tanni, Soni y colaboradores, que consideran que la eosinopenia puede ser un marcador diagnóstico temprano y

confiable para infección de COVID-19 y que el recuento podría usarse para decisiones terapéuticas, aunque no tiene un peso pronóstico significativo^(13,14), sin embargo hay una cohorte retrospectiva multicéntrica de pacientes hospitalizados en España que contrastan con lo reportado por estos autores, encontrando una capacidad predictiva de los eosinófilos plasmáticos asociados a un mejor pronóstico y a una menor tasa de mortalidad⁽¹⁵⁾, en nuestro estudio 11 de nuestros pacientes con eosinofilia y eosinopenia fallecieron, pero no hay que olvidar las comorbilidades que presentaban estos pacientes, por lo que debe de ser un continuo antes de ser tomado como un parámetro pronóstico único.

Finalmente, y probablemente lo más importante, existe una preocupación considerable acerca de si la exposición al SARS-CoV-2 después de la vacunación causaría patología pulmonar asociada a eosinófilos a través de inmunopotenciación. Aunque estas preocupaciones se han derivado principalmente de estudios murinos que utilizaron candidatos a vacunas del virus SARS-CoV-1 original, también se han observado respuestas similares en otras especies (p. Ej., Estudios de hurones y monos); También es notable que el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2 comparten más del 80% de identidad. Aunque el brote de COVID-19 en curso pone un nuevo énfasis en la necesidad crítica de una vacuna eficaz contra el SARS-CoV-2, la seguridad debe ser un tema central para cualquier vacuna diseñada para uso general. Los informes clínicos actuales muestran que la mayoría (hasta el 81%) de los pacientes con COVID-19 tienen una enfermedad leve y, por lo tanto, los ensayos de candidatos a vacunas deben demostrar rigurosamente la ausencia de una mejora de la enfermedad asociada a eosinófilos antes de un despliegue generalizado.

En conclusión, pensamos que los datos obtenidos de nuestro estudio confirman que la evaluación del hemograma eosinofílico representa un biomarcador válido: la presencia de eosinopenia puede ayudar en el diagnóstico temprano de COVID-19, y puede ser una herramienta útil para decidir aislar rápidamente a un paciente e iniciar terapias específicas mientras espera los resultados confirmatorios de la prueba, ya que la realización del exudado nasofaríngeo y extendido citológico se pueden realizar al mismo tiempo que se hace la toma de prueba, sin ser una prueba aun más invasiva y sin necesitar muchos recursos. Además, la eosinopenia persistente después del ingreso se correlacionó con la evolución pronóstica (alta gravedad de la enfermedad y bajas tasas de recuperación). ⁽⁶⁾

CONCLUSIONES

La finalidad de este estudio fue tratar de buscar herramientas para la identificación rápida de pacientes con infección de COVID-19, los cuales puedan servir además de factores pronósticos predictivos tempranos y ayuden a la estrategia de tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vásquez W, Orozco R, Argueta V, et.al. A review of the main histopathological findings in the Coronavirus disease 2019(COVID-19). Journal Pre-proof. S0046-8177(20)30147-7.
2. Anthony S. Fauci, M.D., H. Clifford Lane, M.D., and Robert R. Redfield, M.D.. (March 26, 2020). Covid-19 — Navigating the Uncharted. The new england journal o f medicine, 382;13, 1268-1269. 23-09-20
3. Ramírez-Truque, M., & Herrera-Morice, M. (2021). Rol del laboratorio clínico ante la epidemia del COVID-19: revisión de los métodos diagnósticos disponibles y sus limitaciones. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 86(629), 73-80.
4. Aguilar P, Enriqz Y, Quiroz C, Valencia E, de León Delgado J, Pareja A. Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. Artículo de revisión Centro de Investigación de Infectología e Inmunología. Lima, Perú. 2020; 20(2)
5. Li Qilin, Ding X, Xia G, Chen H, et.al. eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study. *EClinicalMedicine* 23(2020) 100375.
6. V Bachelet, Do we know the diagnostic properties of the tests used in COVID-19? A rapid review of recently published literature. *Medwave* 2020;20(3).
7. Lippi G, Henry B. Eosinophil count in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Oxford University Press. 2020.

8. Medeiros A, Figueiredo A, Daponte D, Moreira C, Figueiredo E, Gil García A. Letalidad del COVID-19: ausencia de patrón epidemiológico. *Gac Sanit.* 2020.
9. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2018. 8,9.
10. Lindsley A, Schwartz J, Rothenberg M. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *American Academy of Allergy.* 2020.04.021.
11. Barth R, Buja M, Parwani A, The spectrum of pathological findings in coronavirus disease (COVID-19) and the pathogenesis of SARS-Cov-2. *Diagnostic Pathology.* (2020) 15:85.
12. Roca E, Ventura L, Zattra CM, Lombardi C. EOSINOPENIA: an early, effective and relevant COVID-19 biomarker? *QJM.* 2021 Feb 18;114(1):68-69. doi: 10.1093/qjmed/hcaa259. PMID: 32877511; PMCID: PMC7499754.
13. Soni M. (2021). Evaluation of eosinopenia as a diagnostic and prognostic indicator in COVID-19 infection. *International journal of laboratory hematology*, 43 Suppl 1, 137–141. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13425>
14. Tanni, F., Akker, E., Zaman, M. M., Figueroa, N., Tharian, B., & Hupart, K. H. (2020). Eosinopenia and COVID-19. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 10.7556/jaoa.2020.091. Advance online publication. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2020.091>
15. Mateos González, M., Sierra Gonzalo, E., Casado Lopez, I., Arnalich Fernández, F., Beato Pérez, J. L., Monge Monge, D., Vargas Núñez, J. A.,

García Fenoll, R., Suárez Fernández, C., Freire Castro, S. J., Mendez Bailon, M., Perales Fraile, I., Madrazo, M., Pesqueira Fontan, P. M., Magallanes Gamboa, J. O., González García, A., Crestelo Vieitez, A., Fonseca Aizpuru, E. M., Aranguren Arostegui, A., Coduras Erdozain, A., ... For The Semi-Covid-Network (2021). The Prognostic Value of Eosinophil Recovery in COVID-19: A Multicentre, Retrospective Cohort Study on Patients Hospitalised in Spanish Hospitals. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 305. <https://doi.org/10.3390/jcm10020305>

ANEXOS

<p>ANEXO 1</p> 	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)</p>	
<p>Nombre del estudio:</p>	<p>Determinación de eosinófilos en el exudado nasofaríngeo en pacientes con PCR positiva para SARS-COV-2 en comparación con PCR negativa.</p>	
<p>Patrocinador externo (si aplica):</p>	<p>No aplica</p>	
<p>Lugar y fecha:</p>	<p>Laboratorio central UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”, del 15 de octubre al 15 de noviembre del 2020</p>	
<p>Número de registro institucional:</p>		
<p>Justificación y objetivo del estudio:</p>	<p>Cuantificar y comparar el número de eosinófilos por campo a seco fuerte en citología nasofaríngea en pacientes con PCR positiva para SARS COV-2 en comparación con PCR negativa.</p>	
<p>Procedimientos:</p>	<p>Al momento de la toma de muestra de PCR para SARS-COV-2, se realizará un segundo hisopado extra para la realización de la citología nasofaríngea</p>	
<p>Posibles riesgos y molestias:</p>	<p>El procedimiento demorará unos minutos más para la toma del segundo hisopado, pudiendo presentar una molestia nasal adicional</p>	
<p>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:</p>	<p>Si el número de eosinófilos fuera elevado podrá informarse por escrito para su futuro seguimiento en caso necesario, además de que contribuirá a conocer más características acerca de COVID-19</p>	
<p>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</p>	<p>Su resultado se anexará a su expediente</p>	
<p>Participación o retiro:</p>	<p>No aplica</p>	

Privacidad y confidencialidad:	El presente estudio se apega a la Ley General de Protección de Datos Personales. Los resultados solo se notificarán a los investigadores y Médicos tratantes dentro del sistema digital del hospital.		
Declaración de consentimiento:			
Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:			
<input type="checkbox"/>	No acepto participar en el estudio.		
<input type="checkbox"/>	Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.		
<input type="checkbox"/>	Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:			
Investigadora o Investigador Responsable:	Dra. Elsa Acosta Jiménez, Dra. Erika Daniela Romero Meza		
Colaboradores:	Dra. María del Pilar Cruz Dominguez, Dra. Laura López Pelcastre, Dra Ana Lilia Peralta Amaro		
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx			
_____		_____	
Nombre y firma del participante		Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	
Testigo 1		Testigo 2	
_____		_____	
Nombre, dirección, relación y firma		Nombre, dirección, relación y firma	
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.			
Clave: 2810-009-013			

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DATOS GENERALES					
No. Protocolo:		PCR PARA SAR coV2:	POSITIVO	NEGATIVO	
Sexo:		Edad:		Número de SS:	
FACTORES DE RIESGO					
DIABETES			E. AUTOINMUNES		
HIPERTENSION			CANCER		
CARDIOPATIAS			EMBARAZO		
OBESIDAD			ERC		
EPOC			ANTECEDENTE DE TRASPLANTE		
E DE CÉLULAS FALCIFORMES			ASMA		
EVC			FIBROSIS QUISTICA		
TABAQUISMO					
HISTORIA DE EXPOSICIÓN PREVIA AL VIRUS:					
SÍNTOMAS			DIAS		
TOS	SI	NO	< 3	3 A 7	>7
FIEBRE	SI	NO	< 3	3 A 7	>7
DOLOR DE CUERPO Y CABEZA	SI	NO	< 3	3 A 7	>7
PERDIDA DE OLFATO Y DEGUSTACIÓN	SI	NO	< 3	3 A 7	>7
DOLOR DE GARGANTA	SI	NO	< 3	3 A 7	>7
MALESTAR GENERAL	SI	NO	< 3	3 A 7	>7
OTROS					

ANEXO 3

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS					
HALLAZGOS CITOLÓGICOS					
No. Protocolo:					
CALIDAD DE LA MUESTRA	INADECUADA PARA LA EVALUACIÓN	ADECUADA PARA LA EVALUACIÓN	LIMITADA POR BAJA CELULARIDAD	LIMITADA POR ARTIFICIO POR DESECACIÓN	LIMITADA POR DEFICIENCIA EN TINCIÓN
CELULAS A EVALUAR	CUANTIFICACIÓN CELULAR POR CAMPO A SECO FUERTE				
	AUSENTE MENOR DE 5	LEVE DE 5 A 10 EOSINOFILOS	MODERADO DE 11 A 20 EOSINOFILOS	INTENSO DE 21 A 30 O MÁS	
EOSINOFILOS					
LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES					
LINFOCITOS					
CÉLULAS PLASMÁTICAS					
MACROFAGOS					
BASOFILOS					
CAMBIOS CELULARES					
OTROS MICROORGANISMOS					