



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ"  
CMN LA RAZA**

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE SUBPOBLACIÓN DE LINFOCITOS T CD4+/  
CD8+ Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON COVID-19  
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL  
LA RAZA**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA**

**MARTIN LUIS FIGUEROA  
VELÁSQUEZ**

**ASESORES**

**DR. JUAN CARLOS DOMÍNGUEZ HERMOSILLO**

**CIUDAD DE MÉXICO, 23 DE OCTUBRE DE 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.

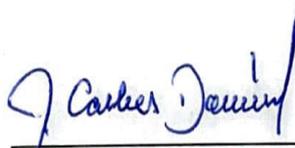




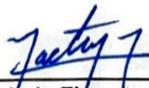
**Dra. Eugenia Dolores Ruiz Cruz**  
Coordinadora de Educación e Investigación en Salud, Hospital de  
Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La  
Raza", IMSS.



**Dra. Elena Urdez Hernández**  
Profesora titular del curso de infectología, Hospital de Infectología  
"Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.



**Dr. Juan Carlos Domínguez Hermosillo**  
Especialidad en Medicina Interna e Infectología, Médico Adscrito al servicio  
de Infectología adultos del Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández".  
Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.



**Dr. Martín Luis Figueroa Velásquez**  
Residente de segundo año de la Especialidad de Infectología,  
Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández".  
Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3502.  
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Lunes, 30 de noviembre de 2020

Dr. JUAN CARLOS DOMÍNGUEZ HERMOSILLO

PRESENTE

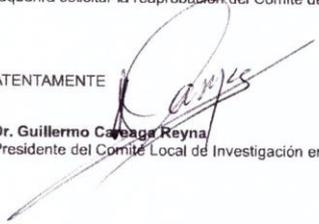
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación entre los niveles de subpoblación de linfocitos T CD4+/ CD8+ y las características clínicas de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3502-137

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
Dr. Guillermo Carabga Reyna  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



## **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Dr. Juan Carlos Domínguez Hermosillo

Médico adscrito al Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”. Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Calle Zaachila esquina Jacarandas, colonia La Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Matrícula 99314383. Correo electrónico: cardomher@gmail.com. Teléfono: 57245900 ext. 23924.

### **TESISTA:**

Dr. Martín Luis Figueroa Velásquez

Médico Residente de primer año de Infectología, Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”. Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Calle Zaachila esquina Jacarandas, colonia La Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Matrícula 98273462. Correo electrónico martinfigueroavel@gmail.com. Teléfono: 6621402343

## INDICE

RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	14
JUSTIFICACIÓN .....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	16
OBJETIVOS .....	17
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
1. Diseño del estudio.....	19
2. Población de estudio.....	19
3. Criterios de selección .....	19
4. Muestreo .....	20
5. Variables del estudio .....	20
6. Descripción del estudio .....	26
7. Análisis estadístico .....	27
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD .....	27
ASPECTOS ÉTICOS .....	28
RESULTADOS .....	30
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIÓN.....	37
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	41
ANEXOS.....	43

## RESUMEN

**Título:** Asociación entre los niveles de subpoblación de linfocitos T CD4+/ CD8+ y las características clínicas de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza. **Antecedentes:** En enero del 2020 un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2 se identificó como el agente causal de neumonía de origen desconocido. Si bien se han establecido factores de riesgo clínicos y sociodemográficos para predecir el pronóstico de covid-19, el recuento de linfocitos ha sido un marcador de interés en relación con la gravedad y el pronóstico. **Objetivo general:** Determinar la asociación entre los niveles de subpoblación de linfocitos T CD4+/ CD8+ y las características clínicas de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza. **Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte prospectiva en pacientes con COVID-19 que contaron con medición de subpoblación de linfocitos T al ingreso y a la semana de hospitalización durante el 01 de diciembre del 2020 al 31 de enero del 2021. **Resultados:** Se incluyeron 52 pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2. La mediana de linfocitos al ingreso fue de 1000 céls/mm<sup>3</sup>, CD4+ 217 céls/mm<sup>3</sup> y CD8+ 153 céls/mm<sup>3</sup>. A los 7 días de seguimiento, la mediana de linfocitos fue de 1015 céls/mm<sup>3</sup>, CD4+ 420 céls/mm<sup>3</sup> y CD8+ 225 céls/mm<sup>3</sup> p= 0.33, <0.001 y 0.02 respectivamente. **Conclusiones:** La linfopenia es un parámetro de laboratorio muy evidente en enfermedad severa por SARS-CoV-2, y en los pacientes que tienen un desenlace fatal se observan niveles más bajos de subpoblación de linfocitos CD4+ y CD8+.

**Palabras clave:** linfocitos T CD4, neumonía grave, SARS-CoV-2.

## MARCO TEÓRICO

A finales del 2019 un grupo de pacientes con neumonía de origen desconocido se vinculó a un mercado de mariscos en Wuhan, China; el 31 de diciembre el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC de China) envió un equipo de respuesta rápida para acompañar a las autoridades sanitarias de la provincia de Hubei y de la ciudad de Wuhan a llevar a cabo una investigación etiológica y epidemiológica de dichos casos.<sup>1</sup>

En enero del 2020 un nuevo coronavirus se identificó como el agente causal de estos pacientes.<sup>2,3</sup> Posteriormente el virus fue nombrado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), y la enfermedad causada por dicho virus se denominó Coronavirus 2019 (COVID-19).<sup>4,5</sup>

La enfermedad ha afectado a diversas provincias de China y otros países del mundo, por lo que la OMS la declara pandemia el día 11 de marzo del 2020, desde entonces este virus se ha expandido a más de 200 países causando una carga significativa a nivel de los establecimientos de salud, así como una carga económica en los sistemas internacionales.<sup>6</sup> Al día 09 de junio del 2020 se han notificado más de 7 millones de casos y más de 400,000 muertes en todo el mundo.<sup>7</sup> En México, el 27 de febrero de 2020 se detectó el primer paciente positivo y al día 09 de junio del 2020 se han confirmado 124,301 casos y 14,649 defunciones.<sup>8</sup>

Los coronavirus se encuentran ampliamente distribuidos e infectan humanos, mamíferos y aves; son virus envueltos, con un diámetro aproximado de 125 nm, genoma ARN de cadena simple, sentido positivo. Codifican cuatro proteínas estructurales que incluyen glicoproteína espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N), y otras 16 proteínas no estructurales que participan en la transcripción y replicación viral. Posterior a las epidemias causadas por SARS-CoV y MERS en 2002 y 2012, respectivamente, despertaron el interés en su estudio.<sup>9, 10</sup>

El nuevo coronavirus se clasificó como un *betacoronavirus* capaz de afectar a los humanos y con el potencial de transmitirse entre ellos; al igual que el SARS-CoV, utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) 2 como receptor para la invasión celular.<sup>11</sup>

Aunque está bien documentado que COVID-19 se manifiesta principalmente como una infección del tracto respiratorio, los datos emergentes indican que debe

considerarse como una enfermedad sistémica que involucra múltiples órganos, incluidos el sistema cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético e inmune.<sup>12</sup> El espectro clínico en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 es amplio, incluye desde casos asintomáticos hasta neumonías graves e incluso la muerte; los síntomas que se han reportado con mayor frecuencia son en particular: fiebre, tos seca, disnea, mialgias y fatiga; menos frecuentemente se presenta confusión, cefalea, dolor faríngeo, rinorrea, hiposmia, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos.<sup>13 14</sup>

Si bien se han establecido factores de riesgo clínicos y sociodemográficos para predecir el pronóstico de estos pacientes, parámetros de laboratorio son esenciales para valorar la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019, sobre todo en esta situación de pandemia en la que la asignación de recursos debe prepararse con urgencia, especialmente en el contexto del soporte respiratorio y administración de tratamientos compasivos con los que contamos.<sup>15</sup>

Desde el primer estudio descriptivo en China sobre la infección por COVID-19, el recuento de linfocitos ha sido un marcador de interés.<sup>16</sup> Los linfocitos y subpoblación de CD4+, CD8+, células B y *natural killers* (NK) juegan un papel muy importante en el mantenimiento del sistema inmune. Después de una infección viral el total de linfocitos y la subpoblación varían con diferentes tipos de virus, indicando una posible asociación entre alteraciones en la subpoblación y mecanismos patogénicos virales.<sup>17</sup>

Estudios previos de SARS-COV han investigado la relación entre el virus y subpoblaciones de linfocitos, encontrando que en la fase aguda del SARS-CoV se observa una marcada leucopenia con linfopenia severa (80% de los pacientes), implicando una pérdida dramática de células T CD4+ (90-100% de pacientes) y células T CD8+ (80-90% pacientes) en comparación con individuos sanos. Estudios posteriores mostraron activación de células T CD4+ y CD8+ deteriorada en pacientes infectados con SARS-CoV, según lo determinado por la expresión de CD25, CD28 y CD69 en subconjuntos de dichas células. La infección grave por SARS-CoV en humanos se caracterizó por el desarrollo tardío de la respuesta inmune adaptativa y la eliminación prolongada del virus y, dado que las células T son necesarias para controlar las respuestas inmunes innatas exuberantes, la

ausencia de una potente respuesta de las células T anti-virus en huéspedes de edad avanzada podría conducir a respuestas desreguladas.<sup>18</sup>

En lo que respecta al nuevo coronavirus, se ha observado que durante el periodo de incubación que generalmente varía de 1 a 14 días y durante la fase temprana de la enfermedad cuando hay síntomas inespecíficos, los recuentos de leucocitos y linfocitos en sangre periférica son normales o ligeramente reducidos. Después de la viremia, el SARS-CoV-2 afecta principalmente a los tejidos que expresan altos niveles de ACE2, incluidos los pulmones, el corazón y el tracto gastrointestinal. Aproximadamente 7 a 14 días desde el inicio de los síntomas, hay un aumento en las manifestaciones clínicas de la enfermedad con un pronunciado aumento sistémico de mediadores inflamatorios y citocinas, que incluso pueden caracterizarse como una "tormenta de citocinas". En este punto, la linfopenia significativa se hace evidente.<sup>12</sup>

Aunque es necesaria una investigación más profunda sobre la etiología subyacente, varios factores pueden contribuir a la linfopenia asociada con SARS-CoV-2. Se ha demostrado que los linfocitos expresan el receptor ACE2 en su superficie, por lo tanto, SARS-CoV-2 puede infectar directamente esas células y finalmente conducir a su lisis. Además, la tormenta de citocinas se caracteriza por niveles marcadamente aumentados de interleucinas [principalmente IL-6, IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inducible por interferón y factor de necrosis tumoral alfa (FNT-  $\alpha$ )], que puede promover la apoptosis de linfocitos. La activación sustancial de estas citocinas también puede estar asociada con la atrofia de los órganos linfoides, incluido el bazo, lo cual perjudica aún más la renovación de los linfocitos.<sup>12, 19</sup>

Por otra parte, es muy probable que una respuesta temprana de células T CD4+ y CD8+ contra el SARS-CoV-2 sea protectora, pero una respuesta temprana es difícil de generar debido a los mecanismos eficientes de evasión inmune innata del SARS-CoV-2 en humanos. La evasión inmune por SARS-CoV-2 probablemente se ve exacerbada por la función o disponibilidad reducida de células presentadoras de antígeno (CPA) en los ancianos. En tales casos, es concebible que las respuestas tardías de células T puedan amplificar los resultados inflamatorios patógenos en presencia de altas cargas virales sostenidas en los pulmones por múltiples mecanismos hipotéticos posibles.<sup>18, 11</sup>

Un estudio realizado en China que incluyó 225 pacientes encontró que el conteo de neutrófilos al ingreso fue mayor en pacientes con un desenlace fatal, contrastando con ello el número de linfocitos reportando que los pacientes fallecidos tuvieron una media de linfocitos al ingreso de 630 células/mm<sup>3</sup>, observando que estos tendían a la disminución en el transcurso de su hospitalización.<sup>11</sup>

Una cohorte de pacientes con COVID-19 en Wuhan, China que incluyó a 197 pacientes reportó que más de la mitad de sus pacientes (64%) cursaron con linfopenia, encontrando que el conteo disminuido principalmente de CD4 y CD3 se asoció con la progresión a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) más no a mortalidad, concluyendo que los recuentos de células CD3 y CD4T más altas pueden proteger a los pacientes del desarrollo de SIRA, pero no se observaron resultados similares cuando se les examinó para predecir muerte; por otro lado, los recuentos de CD8 fueron significativamente mayores en aquellos que no tuvieron un desenlace fatal, por lo que los resultados indican el papel importante de las células T CD4+ y CD8+ en la neumonía por COVID-19.<sup>20</sup>

Otro estudio realizado en China que incluyó 452 pacientes, reportó que al momento del ingreso la mayoría de los pacientes tenían linfopenia, elevación de marcadores de inflamación como: procalcitonina, velocidad de sedimentación globular (VSG), ferritina sérica y proteína C reactiva, así como elevación de ciertas citocinas de inflamación como factor de necrosis tumoral (FNT), interleucina 2 (IL-2) e interleucina 6 (IL-6), encontrando diferencias importantes en los grupos de pacientes con COVID-19 no severo y severo, teniendo estos últimos menor conteo de linfocitos totales. La subpoblación de linfocitos se analizó en 44 pacientes al momento del ingreso reportando que tanto el número de linfocitos B, T y células *natural killers* estaban disminuidos, siendo más evidente esta disminución en subpoblación de linfocitos CD3+ y CD4+. <sup>21</sup>

Contrastando un poco con los resultados publicados en China, un estudio realizado en España que incluyó 6,424 pacientes reportó disminución de linfocitos en 48.2% de sus pacientes, con una media de 950 células/mm<sup>3</sup>; sin embargo, en dichos pacientes no se realizó subpoblación de los mismos.<sup>22</sup>

Un estudio realizado en el hospital universitario de Zhongnan en Wuhan, China incluyó 60 pacientes con el objetivo de tratar de esclarecer el significado clínico del conteo periférico de subpoblación de linfocitos en pacientes con COVID-19. Se incluyeron variables clínicas, sociodemográficas, estudios de imagen y de laboratorio. Al ingreso se determinó si presentaba enfermedad severa definiéndose esta como: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, saturación por pulsioximetría < 93% en reposo, y relación de presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PAFI) < 300 mm Hg. Se realizó conteo de subpoblación de linfocitos al ingreso y tras una semana de tratamiento, se encontró que al ingreso el 72% de los pacientes tenían conteo de linfocitos totales por debajo del límite inferior de normalidad; en cuanto a subpoblación de los mismos, se encontró que los casos severos tenían menor cantidad de CD4+ y CD8+ sin alterar la relación entre ellos. Posterior al tratamiento, el cual se realizó con oxígeno, glucocorticoides intravenosos y diversos antivirales (lopinavir/ritonavir, remdesivir o ribavirina), el 67% presentó respuesta clínica, en los cuales el conteo total de linfocitos, CD8+ y células B, aumentaron significativamente sin observarse cambios en el conteo celular de CD4+, la relación CD4+/CD8+ y células NK. En los pacientes que no tuvieron respuesta clínica no se observaron cambios en la subpoblación de linfocitos (AUC 0.738 posterior a tratamiento), concluyendo posterior a un análisis multivariado que la disminución de CD8+ e incremento de la relación CD4+/CD8+ posterior al tratamiento es un factor independiente que predice mala respuesta al mismo.<sup>23</sup>

En México se realizó un estudio que incluyó 33 pacientes positivos para SARS-CoV-2 de los cuales todos progresaron a SIRA requiriendo manejo ventilatorio; se reportó que la media de conteo total de linfocitos al ingreso se encontraba disminuida, sin embargo, no se reportó subpoblación de linfocitos.<sup>24</sup>

El conocimiento actual sobre COVID-19 sigue siendo incompleto y fragmentado. Estudios de cohortes de varios países sugieren que los factores de riesgo y el pronóstico de esta enfermedad pueden no ser extrapolados a otras áreas geográficas, ya que podrían verse influenciados por condiciones específicas de salud pública o problemas relacionados con la raza. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de comprender la magnitud y la composición de las respuestas

de las células T CD4+ y CD 8+ humanas al SARS-CoV-2, y su asociación con el pronóstico de estos pacientes.<sup>18</sup>

Tal y como se mencionó en párrafos previos, los linfocitos totales y la subpoblación de CD4+ y CD8+ juegan un papel muy importante en la fase aguda de la enfermedad por SARS-CoV-2, ya que existe una marcada viremia entre el día 7 y 14 de iniciado los síntomas, provocando linfopenia severa (80% de los pacientes) e implicando una pérdida de las células T CD4+ y CD8, aunado a un aumento en las manifestaciones clínicas de la enfermedad con un pronunciado incremento sistémico de mediadores inflamatorios y citocinas, que incluso pueden caracterizarse como una "tormenta de citocinas". En este punto, la linfopenia significativa se hace evidente.<sup>12,17,18</sup> Por lo anterior, la medición de los linfocitos totales y de la subpoblación CD4+ y CD8+ al ingreso del paciente (día 1) y a los 7 días de hospitalizado, es importante para establecer si la linfopenia presente en ese momento de la fase aguda, se relaciona con la gravedad de la COVID-19. Asimismo, considerando que los pacientes pueden responder de diferentes formas a la enfermedad, el clasificarlos como leve o severa, podría ayudarnos a establecer mejor la relación de la linfopenia con dicho estadio de la enfermedad, es decir, si los pacientes con linfopenia desarrollaron una etapa más grave, que aquellos que no presentaron linfopenia.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A finales de diciembre del 2019 un grupo de pacientes con neumonía de origen desconocido llamó la atención de las autoridades sanitarias en la ciudad de Wuhan, China; a principios del 2020 el patógeno causal de estos casos se identificó como un nuevo coronavirus denominándose SARS-CoV-2 y la enfermedad resultante COVID-19. La enfermedad se expandió rápidamente, por lo que en enero del 2020 ya representaba una emergencia sanitaria internacional y para el día 11 de marzo la OMS la declara pandemia. A principios de junio se han notificado ya más de 7 millones de casos y más de 400,000 muertes en todo el mundo. En México, el 27 de febrero de 2020 se detectó el primer paciente positivo, y a la fecha se han confirmado 124,301 casos y 14,649 defunciones, las cuales van en aumento.

El espectro clínico en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 es amplio, incluye desde casos asintomáticos hasta neumonías graves. Hasta el momento no existe un tratamiento farmacológico específico para este patógeno. Por tal motivo, es importante prever qué pacientes pudieran evolucionar a una enfermedad severa, de tal manera que se puedan beneficiar de intervenciones tempranas.

A la fecha se han estudiado múltiples parámetros clínicos y de laboratorio que pudieran predecir evolución a una enfermedad grave o a la predisposición a ciertas complicaciones, entre ellos: elevación de ferritina, proteína C reactiva, dímero D, deshidrogenasa láctica, etc. Desde los primeros reportes, llamó la atención el conteo de linfocitos disminuido en estos pacientes; se ha reportado que los casos severos tienen un conteo disminuido de CD4+ y CD8+ al momento del ingreso, lo cual se ha asociado a progresión de la enfermedad, además se ha observado aumento del conteo de CD8+ posterior al tratamiento administrado en aquellos pacientes que tienen una evolución favorable.

En nuestro medio, se desconoce la importancia de estudiar esta variación de linfocitos y su relación con la severidad de la enfermedad, por lo que es importante esclarecer si las variaciones en la subpoblación de linfocitos en estos pacientes pudiera ser un parámetro para evaluar la gravedad de la enfermedad o bien si la recuperación de estas células posterior al tratamiento nos puede hablar de respuesta al mismo.

## **JUSTIFICACIÓN**

Nos enfrentamos a una enfermedad que se ha extendido por todo el mundo, lamentablemente aún no contamos con un tratamiento definitivo ni una vacuna para prevenir su diseminación.

Hasta el momento se han identificado múltiples parámetros clínicos y de laboratorio que nos hablan de la gravedad y pronóstico de la enfermedad, sin embargo, ningún parámetro o escala ha sido completamente concluyente.

Al determinar si los niveles de la subpoblación de linfocitos se asocian con evolución a una enfermedad más severa o falta de respuesta a tratamiento, nos ayudará a clasificar a aquellos pacientes que se pueden beneficiar de intervenciones más tempranas, tratamiento más prolongados, y una vigilancia más estrecha por el riesgo de progresar a una enfermedad grave y un desenlace fatal.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la asociación entre los niveles de subpoblación de linfocitos T CD4+/ CD8+ y las características clínicas de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza?

## **OBJETIVOS**

### **General:**

Determinar la asociación entre los niveles de subpoblación de linfocitos T CD4+/CD8+ y las características clínicas de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

### **Específicos:**

Determinar el conteo de linfocitos CD4+, CD8 + y su asociación con la gravedad de la enfermedad.

Determinar la relación de linfocitos CD4+/CD8+ y su asociación con la gravedad de la enfermedad.

Analizar parámetros de laboratorios que se asocian con la gravedad de la enfermedad como leucocitos totales, linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, plaquetas, fibrinógeno, dímero D, DHL y ferritina.

Identificar los principales fármacos utilizados como tratamiento para COVID-19.

Identificar los principales signos y síntomas de los pacientes con COVID-19.

Identificar las comorbilidades más frecuentes en pacientes con COVID-19.

Clasificar a los pacientes en neumonía leve y severa según sus datos clínicos y parámetros de laboratorio.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Los niveles bajos de subpoblación de linfocitos CD4+ y CD8+ se asocian con la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19.

### **Nula**

Los niveles bajos de subpoblación de linfocitos CD4+ CD8+ no se asocian con la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio:**

Según su finalidad: Analítico.

Secuencia temporal: Longitudinal.

Control de la asignación de la variable: Observacional.

Inicio según la cronología de los hechos: Prospectivo.

Estudio de cohorte prospectiva

### **Población de estudio:**

**Universo:** Pacientes que ingresen con sospecha de infección por SARS-CoV-2 al servicio de Infectología del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza.

**Ambiente geográfico:** área de hospitalización del servicio de Infectología del Hospital de Infectología Centro Médico Nacional la Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.

**Temporalidad:** Se inició la recolección de datos a partir del 1 de diciembre hasta el 31 de enero del 2021.

### **Criterios de selección:**

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años que ingresaron con sospecha de infección por SARS-CoV-2 y que tengan prueba de PCR para SARS-CoV-2 positiva en muestra nasofaríngea.

Pacientes que decidieron participar en el protocolo previa firma del consentimiento informado.

#### **Criterios de no inclusión**

Pacientes con enfermedades que cursaban con disminución del conteo de linfocitos como enfermedades inmunológicas, neoplasias y VIH.

Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

### **Criterios de eliminación**

Pacientes en quienes no se realizó cuantificación de subpoblación de linfocitos al momento de su hospitalización o a los 7 días de su ingreso.

Pacientes que fueron egresados o que fallecieron dentro de los primeros siete días de seguimiento.

### **Muestreo:**

Se realizó un muestreo consecutivo no probabilístico para lo cual se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
PCR para SARs-COV2.	Reacción en cadena de la polimerasa para la detección viral de SARS-CoV-2	Resultado de prueba para detección de SARS-CoV-2.	Cualitativa Nominal	Positiva Negativa
Sexo	Se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.	Asignado por el investigador basado en el fenotipo.	Cualitativa Nominal	Hombre Mujer
Edad	Intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento a la fecha actual	Años de edad cumplidos referidos por el paciente.	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos
Peso	Fuerza con la que la tierra trae a un cuerpo por acción de gravedad.	Peso referido por el paciente.	Cuantitativa Continua	Kilogramos
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta la cabeza	Estatura referida por el paciente.	Cuantitativa Continua	Metros
Índice de masa corporal (IMC)	Índice sobre la relación entre el	Índice sobre la relación entre el	Cuantitativa continua	kg /m <sup>2</sup>

	peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso insuficiente	peso y la altura determinada por aplicación electrónica.		
Saturación de oxígeno por pulsioximetría	Medida de la cantidad de oxígeno disponible en la sangre.	Porcentaje de saturación medido por pulsioximetría.	Cuantitativa Discreta	Porcentaje
Frecuencia respiratoria	Cantidad de respiraciones que una persona hace por minuto.	Numero de respiraciones en un minuto.	Cuantitativa Discreta	Numero de respiraciones realizadas en un minuto.
Hipertensión arterial sistémica	Afección en la que la presión de la sangre hacia las paredes de la arteria es por arriba de 140/90 mm Hg.	Diagnóstico previo de hipertensión arterial tomado de expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Si No
Diabetes mellitus	Trastorno de la utilización de la glucosa, por una falta relativa o absoluta de insulina	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tomado de expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Si No
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana, causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.	Diagnóstico previo o reciente de VIH.	Cualitativa Nominal	Si No
Obesidad	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva de grasa en el cuerpo.	Determinado por valor de IMC calculado con la talla y peso obtenidos del expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Si No
Fiebre	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de 38.3 grados centígrados.	Antecedente de haber presentado fiebre referida por el paciente.	Cualitativa Nominal	Si No
Dolor de tórax	Dolor presentado en la región del tórax que se puede manifestar por sanción de opresión.	Antecedente de haber presentado dolor torácico referido por el paciente.	Cualitativa Nominal	Si No
Disnea	Ahogo o dificultad	Antecedente de	Cualitativa	Si

	en la respiración.	haber presentado disnea referido por el paciente.	Nominal	No
Diarrea	Alteración intestinal que se caracteriza por la mayor frecuencia, fluidez y/o, volumen de las deposiciones.	Antecedente de haber presentado diarrea referida por el paciente.	Cualitativa Nominal	Si No
Tos	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias.	Antecedente de haber presentado tos referida por el paciente.	Cualitativa Nominal	Si No
Expectoración	Expulsión mediante la tos o el carraspeo de las flemas u otras secreciones formadas en las vías respiratorias.	Antecedente de haber presentado tos productiva referida por el paciente.	Cualitativa Nominal	Si No
Mialgias	Dolor o molestias que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo.	Antecedente de haber presentado mialgias referida por el paciente.	Cualitativa Nominal	Si No
Artralgias	Dolor producido en una o más articulaciones.	Antecedente de haber presentado artralgias referida por el paciente.	Cualitativa Nominal	Si No
Cefalea	Dolor y/o molestia localizada en cualquier parte de la cabeza.	Antecedente de haber presentado artralgias referida por el paciente.	Cualitativa Nominal	Si No
Hiposmia	Pérdida parcial del sentido del olfato.	Antecedente de haber presentado hiposmia referida por el paciente.	Cualitativa Nominal	Si No
Disgeusia	Cambio perceptivo del sabor de los alimentos o bebidas.	Antecedente de haber presentado disgeusia	Cualitativa Nominal	Si No

		referida por el paciente.		
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos	Cuenta de leucocitos totales reportada por sistema de laboratorio.	Cuantitativa Discreta	Número total de leucocitos por mm <sup>3</sup>
Linfocitos	Células sanguíneas producidas por la médula ósea y el tejido linfoide especialidades en combatir infecciones.	Cuenta de linfocitos totales reportada por sistema de laboratorio.	Cuantitativa Discreta	Número total de linfocitos por mm <sup>3</sup>
Linfocitos T CD4+	Célula que expresa CD4+ en su superficie, cuya función es coordinar la respuesta inmune al estimular otros linfocitos como CD8+ y linfocitos B.	Cuenta de linfocitos T CD4+ reportada por sistema de laboratorio.	Cuantitativa Continua	Número de linfocitos CD4+ por mm <sup>3</sup>
Linfocitos T CD8+	Célula que expresa CD8+ en su superficie, cuya función es reconocer y destruir células infectadas por microorganismos.	Cuenta de linfocitos T CD4+ reportada por sistema de laboratorio.	Cuantitativa Continua	Número de linfocitos CD8+ por mm <sup>3</sup>
Relación CD4+/CD8+	Relación que existe entre la subpoblación de linfocitos CD4+ y CD8+.	Relación CD4+/CD8+ reportada por sistema de laboratorio.	Cuantitativa Continua	Numero de linfocitos CD4+ entre el número de linfocitos CD8+.
Neutrófilos	Leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares, primeros en responder ante agentes externos.	Cuenta de neutrófilos reportada por sistema de laboratorio.	Cuantitativa Discreta	Número total de neutrófilos por mm <sup>3</sup>
PCR (proteína C reactiva).	Proteína plasmática	Valor de PCR reportada en	Cuantitativa Continua	mg/L

	circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	sistema de laboratorio.		
Fibrinógeno	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina.	Valor de fibrinógeno reportado en sistema de laboratorio.	Cuantitativa Continua	mg/dL
DHL (deshidrogenasa láctica)	Enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía para que las células puedan utilizarla.	Valor de DHL reportado por laboratorio.	Cuantitativa Discreta	Ui/L.
Procalcitonina	Péptido precursor de la calcitonina, se ha mostrado como un prometedor marcador de infección.	Valor de Procalcitonina reportado por laboratorio.	Cuantitativa Continua	ng/mL
Plaquetas	Pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo especialistas en la hemostasia primaria.	Conteo plaquetario total reportado por laboratorio.	Cuantitativa Discreta	Conteo total de plaquetas por mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	Proteína sanguínea especialidades en el transporte de oxígeno y bióxido de carbono de los pulmonares a los tejidos y viceversa.	Niveles de hemoglobina reportados por laboratorio.	Cuantitativa Continua	g/dl
Dímero D	Producto de degradación de la fibrina, su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis	Nivel de dímero D reportado por laboratorio.	Cuantitativa Continua	ng/mL
Ferritina	Principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de	Nivel de ferritina reportado por laboratorio.	Cuantitativa Continua	ng/mL

	hierro.			
VSG	Velocidad a la que los eritrocitos se depositan en la sangre no coagulada en determinado lapso de tiempo.	Velocidad de sedimentación reportada por laboratorio.	Cuantitativa Continua	mm/h
Radiografía de tórax	Técnica diagnóstica radiológica que permite la visualización de estructuras de la caja torácica.	Afección en radiografía de tórax del día del ingreso hospitalario observada de manera electrónica	Cualitativa Nominal	Afección unilateral Afección bilateral
PaO2	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial	Valor de PaO2 obtenida por medio de gasometría arterial.	Cuantitativa Discreta	mm Hg
Saturación de oxígeno por gasometría arterial	Medida de la cantidad de oxígeno disponible en la sangre obtenida por punción de la arteria radial.	Nivel de saturación de oxígeno registrada por gasometría arterial.	Cuantitativa Discreta	Porcentaje (%)
FiO2	Es la concentración o proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado.	Es la fracción de oxígeno inspirado.	Cuantitativa Discreta	Porcentaje (%)
PAFI	Relación entre la PaO2 y la concentración de oxígeno inspirado expresada como una fracción (FiO2)	Valor de PAFI determinada por la PaO2 y FIO2 al ingreso.	Cuantitativa Continua	mm Hg
Tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.	Tratamiento utilizado durante la estancia hospitalaria.	Cualitativa Nominal	Esteroides Lopinavir/Ritonavir Tocilizumab Plasma Colchicina Ribavirina Antibiótico
Ventilación mecánica	Procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato para suplir o colaborar con la función respiratoria	Requerimiento de ventilación mecánica registrado en expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Si No

	de una persona.			
Neumonía leve	Infección del pulmón que ocasiona inflamación y daño del tejido pulmonar.	Definida como aquella que se presentó al momento del ingreso con frecuencia respiratoria <30 rpm, Saturación < de 93% con FIO2 al 21% y relación pO2/FIO2 >300 mm Hg.	Cualitativa Nominal	Si No
Neumonía severa	Infección del pulmón que ocasiona inflamación y daño del tejido pulmonar con datos de severidad.	Neumonía que se presente al momento del ingreso con frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, saturación ≤ 93% y relación pO2/ FIO2 ≤ 300 mm Hg.	Cualitativa Nominal	Si No
Desenlace	Final o conclusión de un hecho, acontecimiento o suceso.	Resultado final del estado clínico del paciente posterior al tratamiento recibido.	Cualitativa Nominal	Alta Defunción

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios de selección y que aceptaron participar en el estudio previa firma del consentimiento informado. Por medio de interrogatorio directo se recolectaron los síntomas como fiebre, tos, disnea, mialgias, hiposmia, cefalea, entre otros; variables sociodemográficas como edad, sexo y comorbilidades; se tomó frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno por pulsioximetría de pulso y presión parcial de oxígeno por medio de gasometría arterial realizada a su ingreso. Se solicitaron laboratorios a su ingreso incluyendo: leucocitos totales, linfocitos, neutrófilos, plaquetas, Hb, dímero D, fibrinógeno, DHL, ferritina, procalcitonina, PCR, VSG, ELISA para VIH y subpoblación de linfocitos T CD4+, CD8+ y relación CD4+/CD8+ por medio de citometría de flujo. A los 7 días de hospitalización, se solicitaron nuevamente toma de muestra de sangre para leucocitos totales, linfocitos, neutrófilos, plaquetas, Hb, subpoblación de linfocitos T CD4+, CD8+ y relación CD4+/CD8+, marcadores de inflamación (dímero D, ferritina,

fibrinógeno, DHL). Cabe mencionar, que la toma de muestra sanguínea periférica de 10 ml, tanto al día 1 y al día 7, se hizo por parte del personal químico del hospital, ya que son estudios de laboratorio que se realizan de forma rutinaria en estos pacientes para valorar su evolución y gravedad, sin requerir condiciones especiales de transporte para las muestras, ya que una vez que se tomaron, fueron procesadas de forma inmediata para su lectura. Además, de que no requirieron de resguardo, ya que solo se utilizaron para fines de este estudio. Una vez que se contó con los resultados de laboratorio tanto basales como a los 7 días, la información se obtuvo de los expedientes; además, se obtuvo información del tratamiento utilizado en indicaciones médicas y se dio seguimiento al paciente para determinar el desenlace clínico, ya sea que se egresara o falleciera. Se clasificó a los pacientes con neumonía leve o severa y se evaluó la subpoblación de linfocitos T y los marcadores de inflamación a su ingreso y a los 7 días de hospitalización en cada uno de estos grupos. La información se registró en la hoja de recolección de datos y se vació en una hoja de cálculo para su análisis.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

**Análisis descriptivo.** Se utilizó estadística descriptiva para analizar las características basales de los pacientes; medianas y rangos intercuartilares 25th y 75th, ya que la distribución fue anormal; asimismo, se utilizaron frecuencias.

**Análisis bivariado.** De acuerdo con la distribución de los datos, las variables categóricas se compararon con  $\chi^2$  y las continuas con prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas y observar diferencia entre el conteo de subpoblación de linfocitos basal y posterior al tratamiento.

Valor de p significativamente estadístico < 0.05.

Captura y procesamientos de los datos con el programa estadístico SPSS versión 25.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

A. Recursos humanos:

a. Médicos, enfermeras, personal de laboratorio del hospital.

B. Recursos físicos y materiales:

- a. Bolígrafos, hojas blancas, equipo de protección personal (botas, bata impermeable, guantes, gorro, googles, careta, cubre bocas N95), papel milímetro, computadora, equipo CELL-DYN Ruby de Abbott.

C. Financiamiento:

- a. Recursos propios de la unidad; no requirió de financiamiento externo.

D. Factibilidad:

- a. Fue factible la realización del protocolo ya que el instituto cuenta con todos los recursos físicos y materiales necesarios, no se generó ningún costo extraordinario.

### **ASPECTOS ÉTICOS.**

Este estudio se consideró con riesgo mínimo, ya que se realizó la toma de sangre por punción venosa a su ingreso y a los 7 días de la primera toma para realizar el conteo de la subpoblación de linfocitos.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se considera de riesgo mínimo, ya que la extracción de sangre se realizará por punción venosa, con frecuencia máxima de dos veces a la semana.

Los potenciales participantes fueron todos aquellos con síntomas compatibles con infección por SARS-CoV-2 que ingresaron a piso de Infectología del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza. El consentimiento informado fue otorgado por el médico Martín Luis Figueroa Velásquez al momento de que el paciente ingresó a hospitalización, previo a la toma de muestras por punción venosa. Cabe mencionar que a los pacientes se les identificó con sus iniciales y un número de folio consecutivo asignado, con la finalidad de mantener en todo momento la confidencialidad de los datos personales.

Los beneficios de participar en el estudio fueron que, al evaluar la asociación entre los niveles de linfocitos y la gravedad de la enfermedad, ayudó a que futuros pacientes se beneficien de tratamientos más tempranos o más prolongados en aquellos con riesgo de progresión a enfermedad más severa.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicada en 1984 y con las actualizaciones hasta 2013 (última reforma publicada por el Diario Oficial de la Federación el 24-Abril-2013), Título Segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17; la presente investigación se clasifica como riesgo mínimo.

Así, el presente protocolo, se apega a la "Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares" publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de datos. La confidencialidad de los datos del paciente fue garantizada mediante la asignación de números o claves que solo los investigadores identificaron para brindar la seguridad de que no se identificara al sujeto y que se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad".

Considerando el balance riesgo beneficio, esta investigación está justificada ya que: 1) los riesgos potenciales de los individuos fueron mínimos, y se respetó la integridad física y emocional de los sujetos de investigación; 2) los beneficios potenciales a la sociedad se pueden maximizar, y 3) los beneficios potenciales exceden a los riesgos asumidos; además, de cumplir con los principios de no maleficencia y beneficencia.

## RESULTADOS

Del 1 de diciembre del 2020 hasta el 31 de enero del 2021 se incluyeron 93 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; sin embargo, al aplicar los criterios de eliminación se retiró del análisis final a 41 de ellos, ya sea porque fallecieron o se egresaron antes de realizar paraclínicos de control a los 7 días.

Se realizó el análisis de 52 pacientes. En cuanto a las características basales de la población, la mediana de edad fue 60 años (rango entre 50-70 años), predominó discretamente el sexo femenino (51%). Las principales comorbilidades fueron obesidad (48%), hipertensión arterial sistémica (46%) y diabetes tipo 2 (25%) siendo la mediana de IMC de 29 Kg/m<sup>2</sup> (rango 27-33) (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Características basales de los pacientes</b>	
<b>Característica</b>	<b>Valor</b>
Edad (años); mediana (IQR)	60 (50-70)
Hombres, No (%)	25 (48.1)
IMC Kg/m <sup>2</sup> ; mediana (IQR)	29 (27-33)
Comorbilidades, No. (%)	
Hipertensión	24 (46.2)
Diabetes	13 (25)
Obesidad	25 (48)

Los principales signos y síntomas que más frecuentemente presentaron los pacientes fueron disnea (90%), fiebre (76%) y tos (69%); mientras que la hiposmia (1%), disgeusia (7%) y diarrea (9%) fueron los menos frecuentes (tabla 2).

<b>Tabla 2. Signos y síntomas más frecuentes</b>	
<b>Síntomas</b>	<b>No (%)</b>
Fiebre	40 (76)
Tos	36 (69)
Disnea	47 (90)
Expectoración	5 (9.6)
Dolor torácico	4 (7)
Mialgias	23 (44)
Artralgias	21 (40)
Disgeusia	4 (7)
Diarrea	5 (9)
Hiposmia	1 (2)
Cefalea	16 (30)

En los exámenes de laboratorio al momento del ingreso, 28 pacientes presentaron linfopenia (53%), la mediana fue de 1000 céls/mm<sup>3</sup> (rango 612 -1285). Dentro de la

subpoblación de linfocitos T CD4+ se observó disminución de CD4 (mediana 217 céls/mm<sup>3</sup>) y mayor disminución de CD8 (mediana 153 céls/mm<sup>3</sup>). De los marcadores de inflamación la elevación de DHL se observó en 75% de los pacientes con una mediana de 526 U/L (rango 355 - 747), fibrinógeno de 864 mg/dL (rango 760 - 983) y de los 35 pacientes que contaban con dímero D la mediana fue de 402 ng/mL (rango 393 - 653). El 100% de los pacientes presentó cambios radiográficos bilaterales (tabla 3).

<b>Tabla 3. Exámenes de laboratorio al ingreso</b>	
<b>Parámetro</b>	<b>Mediana (IQR)</b>
Hb, g/dL	15 (13.8 - 15.9)
Plaquetas, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	254.0 (217.0 - 333.0)
Leucocitos, céls/mm <sup>3</sup>	9150 (7750 - 14 670)
Neutrófilos, céls/mm <sup>3</sup>	7575 (5637 - 12 405)
Linfocitos, céls/mm <sup>3</sup>	1000 (612 - 1285)
CD4+, céls/mm <sup>3</sup>	217(156 - 329)
CD8+, céls/mm <sup>3</sup>	153 (96 - 217)
CD3+, céls/mm <sup>3</sup>	360 (305 - 529)
Relación CD4/CD8	1.5 (0.9 - 2.1)
DHL, U/L	526 (355 - 747)
Fibrinógeno, mg/dL	864 (760 - 983)
Dímero D (35 pacientes), ng/mL	402 (393 - 653)
Afección bilateral en radiografía, %	100

Durante su estancia hospitalaria, el 100 % de los pacientes utilizó algún tipo de antiviral, principalmente Lopinavir/ritonavir, el 96 % utilizó glucocorticoides, siendo dexametasona el más frecuente. Otros tratamientos utilizados fueron tocilizumab (11%), ruxolitinib (3%), colchicina (38%) y plasma de paciente convaleciente (7%). En el 59% de los pacientes se usaron antibióticos, siendo las más frecuentes cefalosporinas de tercera generación y macrólidos.

<b>Tabla 4. Tratamiento utilizado</b>	
<b>Tratamiento</b>	<b>No (%)</b>
Esteroides	48 (96)
Lopinavir/Ritonavir	52 (100)
Ribavirina	9 (17)
Tocilizumab	6 (11)
Ruxolitinib	2 (3)
Plasma convaleciente	4 (7)
Colchicina	20 (38)
Uso de antibióticos	31 (59)

Posterior a los 7 días de seguimiento, se observó mejoría de la linfopenia, así como elevación del conteo de linfocitos TCD4 (mediana 420 céls/mm<sup>3</sup>) y CD8 (mediana 225 céls/mm<sup>3</sup>), aunque continuaron por debajo de valores de normalidad. De los marcadores de inflamación, se observó disminución en los valores de DHL (mediana 289 U/L) contrastando con el aumento de valores de dímero D (mediana 517 ng/mL).

<b>Tabla 5. Exámenes de laboratorios a los 7 días</b>	
<b>Parámetro</b>	<b>Mediana (IQR)</b>
Leucocitos, céls/mm <sup>3</sup>	10 550 (6825 -15 000)
Neutrófilos, céls/mm <sup>3</sup>	8315 (5232 – 11 337)
Linfocitos, céls/mm <sup>3</sup>	1015 (580 - 1455)
CD4+, céls/mm <sup>3</sup>	420 (176 - 646)
CD8+, céls/mm <sup>3</sup>	225 (119 - 382)
CD3+, céls/mm <sup>3</sup>	658 (325 - 1068)
Relación CD4/CD8	1.9 (1.3 - 2.5)
DHL, U/L	289 (231 - 423)
Fibrinógeno, mg/dL	528 (231 - 423)
Dímero D (35 pacientes), ng/mL	517 (279 -1215)

Al comparar los valores de laboratorio de ingreso y a los 7 días de seguimiento, se observó diferencia estadísticamente significativa en el recuento de CD4+, CD8+, la relación CD4+/CD8+, DHL y fibrinógeno.

<b>Tabla 6. Comparación de parámetros de laboratorio</b>			
<b>Paraclínico, mediana (IQR)</b>	<b>Ingreso</b>	<b>Día 7</b>	<b>Valor de p</b>
Leucocitos, céls/mm <sup>3</sup>	9150 (7750 – 14 670)	10 550 (6825 -15 000)	0.46
Neutrófilos, céls/mm <sup>3</sup>	7575 (5637 – 12 405)	8315 (5232-11 337)	0.35
Linfocitos, céls/mm <sup>3</sup>	1000 (612 -1285)	1015 (580 -1455)	0.33
CD4+, céls/mm <sup>3</sup>	217 (156 - 329)	420 (176 - 646)	<0.001
CD8+, céls/mm <sup>3</sup>	153 (96 - 217)	225 (119 - 382)	0.02
CD3+, céls/mm <sup>3</sup>	360 (305 - 529)	658 (325 - 1068)	<0.001
Relación CD4/CD8	1.5 (0.9 - 2.1)	1.9 (1.3 - 2.5)	<0.001
DHL, U/L	526 (355 - 747)	289 (231 - 423)	<0.001
Fibrinógeno, mg/dL	864 (760 - 983)	528 (231 - 423)	<0.001
Dímero D (35 pacientes), ng/mL	402 (393 - 653)	517 (279 - 1215)	0.6

Debido a que solo tres pacientes del total cursaron con neumonía leve y el resto cumplieron con criterios de neumonía grave, no se pudo realizar la asociación de los parámetros de laboratorio con la gravedad de la enfermedad, por lo que se realizó

solo el análisis de los pacientes con neumonía grave y se valoró si alguna comorbilidad o valor de laboratorio, ya sea al ingreso o a los 7 días, tenía relación con el desenlace (vivo o muerto), no encontrándose significancia estadística en ninguno de ellos (tablas 7 y 8).

<b>Tabla 7. Características de los pacientes al ingreso y su relación con el desenlace</b>			
<b>Variable</b>	<b>Vivo (n=)</b>	<b>Muerto (n=)</b>	<b>Valor de p</b>
Hombres, No (%)	18 (42)	7 (70)	0.17
Hipertensión, No (%)	19 (45)	5 (50)	0.5
Diabetes, No (%)	12 (28)	1 (10)	0.2
Obesidad, No (%)	21 (50)	4 (40)	0.4
Leucocitos, céls/mm <sup>3</sup>	9900 (7850 - 15 400)	7850 (6925 -12 175)	0.4
Neutrófilos, céls/mm <sup>3</sup>	8005 (5692 - 12 902)	6885 (5527 -11 200)	0.6
Linfocitos, céls/mm <sup>3</sup>	1070 (775 -1417)	625 (360 -1017)	0.7
CD4+, céls/mm <sup>3</sup>	232 (172 - 377)	159 (159 - 261)	0.43
CD8+, céls/mm <sup>3</sup>	167 (110 - 228)	125 (78 - 171)	0.52
CD3+, céls/mm <sup>3</sup>	400 (311 - 673)	328 (204 - 360)	0.52
Relación CD4/CD8	1.7 (0.8 - 2.1)	1.3 (1.0 - 2.0)	0.32
DHL, U/L	480 (330 - 710)	654 (457 - 946)	0.35
Fibrinógeno, mg/dL	864 (753 - 990)	864 (752 - 939)	0.43
Dímero D, ng/mL	344 (269 - 621)	483 (432 - 1665)	0.37

<b>Tabla 8. Parámetros bioquímicos a los 7 días y su relación con el desenlace</b>			
<b>Variable</b>	<b>Vivo</b>	<b>Muerto</b>	<b>Valor de p</b>
Leucocitos, céls/mm <sup>3</sup>	9450 (6750 -13 250)	14 050 (10 400 -19 175)	0.58
Neutrófilos, céls/mm <sup>3</sup>	6890 (4655 -10702)	12 480 (9350 -17 900)	0.52
Linfocitos, céls/mm <sup>3</sup>	1165 (657 - 1870)	485 (307 - 652)	0.44
CD4+, céls/mm <sup>3</sup>	525 (262 - 671)	154 (88 - 349)	0.43
CD8+, céls/mm <sup>3</sup>	276 (145 - 404)	87 (54 -186)	0.39
CD3+, céls/mm <sup>3</sup>	760 (446-1139)	248 (207 - 440)	0.43
Relación CD4/CD8	1.9 (1.3 - 2.5)	1.7 (0.7 - 2.8)	0.53
DHL, U/L	278 (214 - 350)	564 (431 - 782)	0.35
Fibrinógeno, mg/dL	502 (348-732)	613 (439 - 750)	0.43
Dímero D, ng/mL	414 (270 - 726)	2121 (699 -3342)	0.38

## DISCUSIÓN

La infección grave por SARS-CoV-2 se caracteriza por el desarrollo tardío de una respuesta inmune adaptativa que conlleva a una eliminación prolongada del virus y, dado que las células T son necesarias para controlar las respuestas inmunes innatas exuberantes, la ausencia de una potente respuesta de las células T anti-virus en huéspedes de edad avanzada podría conducir a respuestas desreguladas.<sup>18</sup>

Un estudio realizado por Grifoni A. y cols., observó la relación entre el SARS-CoV-2 y los linfocitos, específicamente las subpoblaciones de los mismos, encontrando que en la fase aguda del mismo se observa una marcada leucopenia con linfopenia severa (80 % de los pacientes), implicando una pérdida dramática de células T CD4+ (90-100% de pacientes) y células T CD8+ (80-90% de pacientes) en comparación con individuos sanos<sup>18</sup>. En nuestro estudio se observó que los pacientes que presentaron linfopenia fueron menos que los reportados en los estudios comentados, ya que solo en el 53% se reportó linfopenia, contrastando con el 80% previamente reportado; sin embargo, al realizar el conteo por subpoblación de los mismos, se observó que prácticamente el 100% de los pacientes presentó disminución de linfocitos CD4+ y CD8+ con una mediana de 217 céls/mm<sup>3</sup> y 153 céls/mm<sup>3</sup>, respectivamente.

Un estudio realizado por Deng y cols., que incluyó 225 pacientes encontró que el número de linfocitos reportados en los pacientes fallecidos tuvieron una mediana de linfocitos al ingreso de 630 células/mm<sup>3</sup>, observando que estos tendían a la disminución en el transcurso de su hospitalización;<sup>11</sup> este hecho se presentó también en nuestro estudio, ya que la mediana de linfocitos en los pacientes fallecidos al ingreso fue de 625 céls/mm<sup>3</sup> (rango 360-1017), en comparación con los pacientes que no fallecieron, ya que la mediana de linfocitos al ingreso en estos fue de 1070 céls/mm<sup>3</sup> (775-1417). Por otro lado, un estudio realizado por Casas Rojo JM y cols., en España que incluyó 6424 pacientes reportó disminución de linfocitos en 48.2% de los casos, con una media de 950 células/mm<sup>3</sup> <sup>(22)</sup>, datos similares a los obtenidos en nuestro estudio; sin embargo, el tamaño de muestra es mayor en comparación con este estudio.

Una cohorte de pacientes realizada por Wu C, Chen X, Cai Y y cols., con COVID-19 en Wuhan, China que incluyó a 197 pacientes reportó que más de la mitad de sus pacientes (64%) cursaron con linfopenia lo cual es similar a los datos obtenidos en nuestro estudio (53% de los pacientes). En el estudio comentado, se encontró que el conteo disminuido principalmente de CD4 y CD3 se asoció con la progresión a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) más no a mortalidad, concluyendo que los recuentos de células CD3 y CD4 más altas pueden proteger a los pacientes del desarrollo de SIRA, pero no se observaron resultados similares cuando se les examinó para predecir muerte. Por otro lado, los recuentos de CD8 fueron significativamente mayores en aquellos que no tuvieron un desenlace fatal. Estos datos contrastan con los obtenidos en nuestro estudio, ya que si bien se observó disminución de CD4+, la disminución de CD3+ no fue tan marcada y sí se observó una disminución importante de CD8+, y al igual que en el estudio previo, no hubo asociación significativa con la mortalidad; sin embargo, los resultados indican el importante papel que desempeñan las células T CD4+ y CD8+ en la neumonía por COVID-19, ya que casi el 100% presentó disminución en la subpoblación de los mismos.<sup>20</sup>

Un estudio realizado por Wang F. y cols., en el Hospital Universitario de Zhongnan en Wuhan, China incluyó 60 pacientes con el objetivo de determinar el significado clínico del conteo de subpoblación de linfocitos en pacientes con COVID-19. Al igual que en nuestro estudio, se realizó conteo de subpoblación de linfocitos al ingreso y tras una semana de tratamiento. En dicho estudio, se encontró que al ingreso el 72% de los pacientes tenían conteo de linfocitos totales por debajo del límite inferior de normalidad. En cuanto a subpoblación de los mismos, se encontró que los casos severos tenían menor cantidad de CD4+ y CD8+ sin alterar la relación entre ellos. Posterior al tratamiento, el cual se realizó con oxígeno, glucocorticoides intravenosos y diversos antivirales (lopinavir/ritonavir, remdesivir o ribavirina), el 67% presentó respuesta clínica, en los cuales el conteo total de linfocitos, CD8+ y células B, aumentaron significativamente sin observarse cambios en el conteo celular de CD4+, la relación CD4+/CD8+ y células NK, concluyendo con un análisis multivariado que la disminución de CD8+ e incremento de la relación CD4+/CD8+ posterior al tratamiento es un factor independiente que predice mala respuesta al mismo.<sup>23</sup> Este es un estudio muy similar al nuestro, tanto por el tamaño de muestra

como por ser uno de los pocos encontrados en la literatura que han medido la subpoblación de linfocitos tras los 7 días de tratamiento. En nuestro estudio, los pacientes utilizaron tratamientos similares como lopinavir/ritonavir, ribavirina y glucocorticoides, observándose también que los pacientes que fallecieron tuvieron disminución de CD4+ y CD8+; sin embargo, la diferencia, no fue estadísticamente significativa (valor de p 0.43 y 0.39 respectivamente).

Se ha demostrado que los linfocitos expresan el receptor ACE2 en su superficie, por lo tanto, SARS-CoV-2 puede infectar directamente esas células y finalmente conducir a su lisis. Además, la tormenta de citocinas se caracteriza por niveles marcadamente aumentados de interleucinas [principalmente IL-6, IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inducible por interferón y factor de necrosis tumoral alfa (FNT-  $\alpha$ )], que puede promover la apoptosis de linfocitos y ser una de las causas de linfopenia.<sup>12, 19</sup> En nuestra población estudiada, no se contó con la medición de dichos parámetros para valorar si existía una asociación de los niveles de subpoblación de linfocitos con el aumento de interleucinas, sobre todo IL-6 y el pronóstico de estos pacientes.

Una de las ventajas de este estudio es que es uno de los primeros en analizar pacientes con COVID-19 y su relación con la subpoblación de linfocitos T en nuestro país. A pesar de ser de los primeros en valorar estos parámetros en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2, este estudio cuenta con algunas limitaciones. Primero, el tamaño de muestra es muy pequeño; además, al momento del ingreso prácticamente el 100% cumplía criterios para neumonía grave, por lo que no se pudo valorar el conteo de subpoblación de linfocitos en pacientes con enfermedad leve y buscar una asociación con la gravedad. Asimismo, tuvimos limitaciones al medir parámetros como ferritina, dímero D e IL-6, ya que la determinación de los mismos no está disponible de manera consistente en nuestro centro hospitalario.

El conocimiento actual sobre COVID-19 sigue siendo incompleto y fragmentado. Estudios de cohortes de varios países sugieren que los factores de riesgo y el pronóstico de esta enfermedad pueden no ser extrapolados a otras áreas geográficas, ya que podrían verse influenciados por condiciones específicas de salud pública o problemas relacionados con la raza. Por lo tanto, existe una

necesidad urgente de comprender la magnitud y la composición de las respuestas de las células T CD4+ y CD 8+ humanas al SARS-CoV-2, y su asociación con el pronóstico de estos pacientes.<sup>18</sup>

En este punto de la pandemia, la linfopenia significativa se ha hecho evidente en los pacientes con enfermedad severa<sup>12,17,18</sup>. Sin embargo, la medición de la subpoblación CD4+ y CD8+ sobre todo al ingreso hospitalario, es importante para establecer si la linfopenia presente en ese momento de la fase aguda, se pudiera relacionar con la gravedad de la COVID-19 y de acuerdo a ello valorar si pudieran beneficiarse con los nuevos tratamientos.

## **CONCLUSIÓN**

La linfopenia es un parámetro de laboratorio muy evidente en individuos que presentan enfermedad severa por SARS-CoV-2. En pacientes que tienen un desenlace fatal los niveles de subpoblación de linfocitos CD4+ y CD8+ se encuentran más bajos en comparación de pacientes vivos; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020	Diciembre 2020	Enero 2021	Octubre 2021	Diciembre 2021
Búsqueda de artículos	R						
Realización de protocolo	R						
Envío de protocolo a SIRELCIS	R						
Aprobación de protocolo		R	R				
Evaluación de pacientes				R			
Captura de datos				R	R		
Análisis de resultados						R	
Redacción de tesis						R	
Publicación de artículo							P

R: realizado; P: programado

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2020; 382(8):727–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Pfefferle S, Reucher S, Nörz D, Lütgehetmann M. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. *Eurosurveillance* [Internet]. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC); 2020; 25(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000152>.
3. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. Informa UK Limited; 2020; 9(1):221–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
4. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020; 17(5):533–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.
5. Who.int. 2020. Home. [Online] Available at: <https://www.who.int> [Accessed 2 April 2020].
6. Ali A, Mohamed S, Elkhidir I, Elbathani M, Ibrahim A, Elhassan A, et al. The Association of Lymphocyte count and levels of CRP, D-Dimer, and LDH with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.20.20072801>.
7. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 141 Data as received by WHO from national authorities by 10:00 CEST, 09 June 2020).
8. Comunicado Técnico Diario COVID-19 MÉXICO subsecretaría de prevención y promoción de la salud 09/06/2020).
9. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology* [Internet]. Elsevier BV; 2016; 24(6):490–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.
10. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2018; 17(3):181–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
11. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y-Y, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese Medical Journal* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2020; 133(11):1261–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>.
12. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID -19. *Am J Hematol* [Internet]. Wiley; 2020; 95(7):834–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25829>.
13. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* [Internet]. Elsevier BV; 2020; 395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2020; 323(11):1061. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
15. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020; 8(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-020-00453-4>.
16. 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* [Internet]. Elsevier BV; 2020; 395(10223):497–506. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
17. Li T, Qiu Z, Zhang L, Han Y, He W, Liu Z, et al. Significant Changes of Peripheral T Lymphocyte Subsets in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *J Infect Dis* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2004; 189(4):648–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/381535>.
18. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and

- Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. Elsevier BV; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>.
19. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier BV; 2020; 96:131–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.086>.
  20. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
  21. Casas Rojo JM, Antón Santos JM, Millán Núñez-Cortés J, Lumbreras Bermejo C, Ramos Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.24.20111971>.
  22. Casas Rojo JM, Antón Santos JM, Millán Núñez-Cortés J, Lumbreras Bermejo C, Ramos Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.24.20111971>.
  23. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2020; 221(11):1762–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.
  24. Valente-Acosta B, Hoyo-Ulloa I, Espinosa-Aguilar L, Mendoza-Aguilar R, Garcia-Guerrero J, Ontanon-Zurita D, et al. COVID-19 severe pneumonia in Mexico City - First experience in a Mexican hospital [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.26.20080796>.

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Títulos del protocolo: Determinación la asociación entre los niveles de subpoblación de linfocitos T CD4+/ CD8+ y las características clínicas de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

Paciente N° (folio):

Iniciales: \_\_\_\_\_

Fecha ingreso: \_\_\_\_\_

Sexo: Hombre \_\_\_\_\_ Mujer \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

### Ficha de Identificación

1.- Hipertensión arterial sistémica

a. Si                      b. No

2.- Diabetes mellitus

a. Si                      b. No

3.- Obesidad

a. Si                      b. No

4.- PCR para SARS-CoV-2

a. Positivo                      b. Negativo

5.- Síntomas:

	Fiebre	Tos	Expectoración	Disnea	Dolor tórax	Mialgias	Artralgias	Disgeusia	Diarrea	Hiposmia	Cefalea
SI											
NO											

6.- Frecuencia respiratoria: \_\_\_\_\_

7.- Saturación de oxígeno por pulsioximetría: \_\_\_\_\_

8. Saturación de oxígeno por gasometría: \_\_\_\_\_

9.- Presión parcial de Oxígeno en gasometría (PaO<sub>2</sub>): \_\_\_\_\_

10.- PaFi: \_\_\_\_\_ FiO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_

11.- Radiografía de tórax: \_\_\_\_\_

a. Afección unilateral

b. Afección bilateral

12.- Laboratorios de ingreso:

Plaquetas	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Hb	C D4 +	C D8 +	Relación CD4+/CD8+	VIH	DHL	Fibrinógeno	Dímero D	Ferritina	Procalcitonina	PCR	VSG
								SI NO							

13.- Tratamiento:

- a. Esteroides: Si No
- b. Lopinavir/Ritonavir: Si No
- c. Ribavirina: Si No
- d. Tocilizumab: Si No
- e. Plasma convaleciente: Si No
- f. Colchicina
- g. Antibiótico: Si No

14.- Ventilación mecánica: Si No

15. Neumonía leve: Sí No

16. Neumonía severa: Si No

15.- Laboratorios de control (a los 7 días)

Plaquetas	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Hb	C D4 +	C D8 +	Relación CD4+/CD8+	VIH	DHL	Fibrinógeno	Dímero D	Ferritina	Procalcitonina	PCR	VSG
								SI NO							

14.- Desenlace:

Alta ( ) Defunción ( )

**ANEXOS**  
**Consentimiento informado**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN**  
**Y POLITICAS DE SALUD**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	Asociación entre los niveles de subpoblación de linfocitos T CD4+/ CD8+ y las características clínicas de pacientes con COVID-19 atendidos en el hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.
Lugar y fecha:	Ciudad de México, diciembre 2020
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Se le ha invitado a que participe en un estudio donde se busca la asociación entre los niveles de linfocitos CD4+/CD8+, las cuales son células presentes en la sangre que nos ayudan a combatir infecciones, incluyendo la enfermedad COVID-19.  Usted debe leer este documento que se llama consentimiento informado y explica el estudio. Por favor haga todas las preguntas que sean necesarias para que pueda decidir si desea participar o no en este estudio.
Procedimientos:	Una vez que acepte participar en este estudio, usted nos permitirá revisar el expediente físico, electrónico y responderá preguntas para complementar la información, así mismo se tomarán muestras de sangre al momento del ingreso y 7 días después para realizar conteo de linfocitos y otros parámetros de laboratorio.
Posibles riesgos y molestias:	El riesgo es mínimo, ya que se realizará toma de sangre aproximadamente 10 ml por punción venosa a su ingreso y 7 días después; usted podrá sentir un dolor mínimo al momento de la punción, el cual desaparecerá al termino del procedimiento; puede presentar ardor o comezón leve en el sitio de punción o un mínimo sangrado el cual cederá al aplicar presión con algodón estéril.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Al participar en este estudio, usted ayudará a que se evalúe la asociación entre los niveles de linfocitos y la gravedad de la enfermedad y con ello ayudar a futuros pacientes se beneficien de tratamientos más tempranos o más prolongados en aquellos con riesgo de progresión a enfermedad más severa.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	De acuerdo con la interpretación de los resultados se informará del conteo de linfocitos y si estos se han modificado después del tratamiento, así como su posible relación de estas cifras con la gravedad de su enfermedad.
Participación o retiro:	Usted podrá participar en este estudio si así lo desea, después de recibir la información acerca de riesgos y beneficios. Durante el transcurso del estudio usted podrá contactar a los investigadores para resolver cualquier duda, y en cualquier momento usted podrá retirarse del mismo si así lo desea.
Privacidad y	<b>CONFIDENCIALIDAD</b>

confidencialidad: La información que se obtenga de su participación en el estudio se mantendrá en forma confidencial y su identidad no será revelada. Los resultados del estudio pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada. Además, se identificará cada paciente con sus iniciales y un número de folio con la finalidad de mantener la confidencialidad de los datos personales.

### CONSENTIMIENTO

He leído o me han leído esta forma de consentimiento informado, la cual describe el propósito y naturaleza de este estudio. He tenido tiempo para revisar esta información y se me ha brindado una oportunidad para hacer preguntas. He recibido respuestas que satisfacen plenamente mis preguntas. Entiendo que mi participación en este estudio es completamente voluntaria.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

	No autoriza que se tome la muestra.
	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Determinar si existe asociación entre el conteo de linfocitos CD4+ y CD8+ y la gravedad de COVID-19.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dr. Juan Carlos Domínguez Hermosillo, teléfono 57245900 ext. 23924

Colaboradores: Dr. Martin Luis Figueroa Velásquez, teléfono 662 1402343

O a la siguiente dirección: Avenida Jacarandas s/n colonia La Raza, delegación Azcapotzalco, CP. 02990, ciudad de México. Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza. Teléfono 57245900 extensión 23924.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación 3502 de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza: Avenida Jacarandas sin número, Colonia La Raza. Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Dirección de Investigación en Salud, teléfono: 57245900 extensión 24428

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección y  
firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del médico

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección 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.