



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“EOSINOPENIA ASOCIADA A SINTOMATOLOGÍA COMO PREDICTOR DIAGNÓSTICO DE COVID 19, EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX DEL PERÍODO MARZO A JUNIO 2020”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

MODALIDAD DE TITULACIÓN: TESIS

PRESENTA

MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO: FABIAN SALAZAR RODRIGUEZ

DIRECTOR DE TESIS

JOSE OSCAR TERAN GONZALEZ

ASESORES:

JOSE OSCAR TERAN GONZALEZ

CIUDAD DE MÉXICO NOVIEMBRE 2022



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.



GOBIERNO DE
MÉXICO





GOBIERNO DE
MÉXICO



“Eosinopenia asociada a sintomatología como predictor diagnóstico de COVID 19, en el Hospital Central Norte PEMEX del periodo marzo a junio 2020”





**GOBIERNO DE
MÉXICO**



DEDICATORIA

A mis amigos quienes me han enseñado las cosas más importantes en la vida y los motivos para seguir adelante:

Dr. José Oscar Terán González

Adolfo Eduardo Díaz Morales

Manuel Alejandro Quintero Méndez

Danna Patricia Ruiz Santillán





AGRADECIMIENTOS:

A mis maestros que me guiaron en este camino:

Dr. José Oscar Terán González

Dra. Nadia del Carmen González Fernández

Dr. Dushan Meza Oviedo

Dr. Cesar Augusto Urtiz

Dr. Luis Fernando Pérez Jacobo

Dr. Felipe Hernández García

Dr. José German Carrasco Tobón

Dra. Teresa Ivonne Gonzaga López

A las personas de la residencia a quienes valoro y a quienes me enseñaron algo más, aparte de ser un residente y especialista.

Kevin Giuseppe Enríquez Peregrino

Mario Ramón García Arias

Nestor Azuara Negrete

Mario Derek Niño López

Sergio Armando Gómez Roldan

Edwin Ortega García

Maricela Saraí Silva García



ÍNDICE

Contenido

1. Introducción	7
2. Marco teórico	7
3. Planteamiento del problema	8
3.1. Pregunta de investigación	9
4. Justificación	9
5. Hipótesis	9
5.1. Hipótesis nula	9
5.2. Hipótesis alterna	9
6. Objetivos	9
6.1. Objetivo general	9
6.2. Objetivos específicos	9
7. Metodología	10
7.1. Diseño del estudio	10
7.2. Operación de variables	10
7.3. Universo de estudio	12
7.4. Criterios de inclusión	12
7.5. Criterios de exclusión	12
7.6. Criterios de eliminación	12
7.7. Herramientas de recolección de datos	12
7.8. Desarrollo de proyecto	13
8. Implicaciones éticas	13
9. Resultados	14
10. Discusión	23
11. Conclusiones	24
12. Bibliografía	24
13. Cronograma	26
14. Recursos	26



1.- INTRODUCCIÓN

La eosinopenia es un marcador de gravedad en múltiples infecciones, sobre todo de tipo viral, la cual se ha sugerido como herramienta para predicción de gravedad en pacientes con enfermedad por SARS CoV2 (COVID 19). La recomendación para el diagnóstico de COVID 19, está basada en la sospecha clínica, más una prueba confirmatoria de expansión de ácidos nucleicos, siendo de primera elección la RT-PCR. Debido a la poca accesibilidad de dicha prueba en nuestro medio, se han tratado de desarrollar herramientas para su diagnóstico, entre ellas, la eosinopenia.

2.- MARCO TEÓRICO

En diciembre del 2019, se presentó el inicio de la actual pandemia de COVID 19; al documentar una serie de casos de neumonía atípica grave en China, con foco en la ciudad de Wuhan, expandiéndose a otras ciudades de China y posteriormente al resto del mundo. Posterior al inicio de la pandemia, se descubrió la etiología, la cual es el Coronavirus relacionado con SARS-CoV, el cual fue el responsable de la endemia de 2002-2003, por lo que de acuerdo a la OMS, se nombró virus de síndrome respiratorio grave agudo, SARS-CoV 2 y a la enfermedad como COVID-19 (1).

La infección por SARS-CoV-2 tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas, entre las cuales destacan: fiebre, tos, mialgias, artralgias, disnea, anorexia y astenia (2), con las cuales se puede clasificar la gravedad de la infección de acuerdo a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta, clasifica la gravedad de la siguiente forma: Enfermedad leve: cumple definición operacional, sin datos de neumonía por imagen, sin evidencia de hipoxia; Moderada: Adolescentes o adultos con datos clínicos de neumonía, sin signos ni síntomas de neumonía grave; Grave: Datos clínicos de neumonía, más uno de los siguientes: Frecuencia respiratoria >30 respiratorios por minuto, SPO2%: <90%; Crítica: que cumpla criterios diagnósticos de Síndrome de Distress respiratorio por Berlín (3).

En pacientes con COVID 19, el estudio de elección que se utiliza es la tomografía de tórax de alta resolución. Esta presenta una alta sensibilidad para el diagnóstico de COVID-19, con una escala realizada en los Países Bajos por el grupo de investigación de: clasificando las lesiones encontradas en 6 grupos los cuales correlacionan con el grado de sospecha de COVID 19; La clasificación propuesta por la Asociación Holandesa de Radiología es la siguiente (4).

CO RADS 0: No se puede clasificar en algún otro grupo por ser un estudio de baja calidad o insuficiente

CO RADS 1: Sospecha muy leve no compatible con proceso infeccioso

CO RADS 2: Sospecha leve con imagen típica de infección no asociada a COVID 19

CO RADS 3: Imagen sospechosa de COVID 19 pero que se puede presentar en otros procesos infecciosos

CO RADS 4: Sospecha alta de afección por COVID 19 pero que se puede superponer con otras neumonías (virales)

CO RADS 5: Sospecha muy alta imágenes típicas de COVID 19

CO RADS 6: Confirmada con RT- PCR

Los lineamientos actuales, indican que en pacientes que se consideren sospechosos, de acuerdo a la definición operacional para COVID-19 por la OMS, debe realizarse prueba confirmatoria para diagnóstico de COVID-19 (2). Se debe realizar prueba de ampliación de ácidos nucleicos, siendo la recomendación, la prueba de reacción



en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR), ya sea de una muestra obtenida de vía aérea superior o inferior. La recomendación de donde debe provenir la muestra, depende de la sospecha clínica y el tiempo de evolución de sintomatología, siendo preferible muestra de vía aérea superior en los primeros 7 días de sintomatología. En pacientes con prueba inicial negativa, que tienen alta sospecha clínica o en aquellos que se debe realizar muestra posterior a los 7 días de inicio de los síntomas, se debe realizar toma de vía aérea inferior y superior.

La prueba confirmatoria para realizar diagnóstico de la COVID 19 es la prueba de RT-PCR, de acuerdo con lineamientos actuales de la OMS y la CDC. A la fecha, la prueba está distribuida ampliamente a nivel mundial y en territorio nacional, sin embargo, de acuerdo con datos estadísticos, México es el país con menos pruebas realizadas por millón de habitantes dentro de la ODC, siendo el último dato a marzo de 2022 de 115,000 pruebas por millón de habitantes (5).

Por la condición anterior, se sospecha que la estadística actual de nuestro país, subestima el total de casos de COVID-19.

Se han realizado estudios valorando otras posibilidades de detección temprana, siendo una de estos vértices la presencia de eosinopenia, la cual se ha demostrado en diferentes estudios, muestra una correlación entre cuenta total de eosinófilos baja y diagnóstico de COVID-19.

El mecanismo por el cual se presenta dicha manifestación en pacientes con COVID-19, no se ha dilucidado por completo. Se tiene la teoría de ser un mecanismo multifactorial, que involucra: disminución de la salida de los eosinófilos de la médula ósea, disminución de expresión de receptores de quimiocinas y de moléculas de adherencia y destrucción directa, dirigida por apoptosis asociada a liberación de interleucina 1 (6).

De acuerdo con el trabajo realizado por Xie y colaboradores, los pacientes con neumonía por COVID-19, presentan de forma más común eosinopenia (71%), con relación a otras neumonías. Así mismo, la presencia de eosinopenia se correlacionó en su estudio con sintomatología presentada y gravedad de lesiones en tomografía, siendo estos hallazgos paradójicos por otros estudios, donde se encontró que la eosinofilia, se correlaciona con peor pronóstico clínico de pacientes que cursan con COVID 19 manejados.

En el trabajo realizado por Xie, se contó con una población de 227 pacientes, de los cuales, se encontró el diagnóstico de COVID 19 en únicamente 13 pacientes, siendo el resto, neumonías de causa no identificada, neumonía por influenza y neumonías bacterianas. en el grupo extra hospitalario y con 97 pacientes confirmados en medio intrahospitalario. Otros datos que arrojó el estudio, fue el tiempo de recuperación de la cuenta de eosinófilos, en pacientes con enfermedad crítica y enfermedad no crítica, siendo estadísticamente más lenta, en el primer grupo de pacientes (7).

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La COVID 19 es una enfermedad de origen viral, causada por el virus SARS-CoV-2, el cual puede generar desde una afección leve hasta una afección crítica. Los criterios diagnósticos actuales, incluyen sospecha clínica dictada por una definición operacional que abarca síntomas como: fiebre, tos, cefalea, mialgias y artralgias, con requerimiento de una prueba de ampliación de ácidos nucleicos para confirmación de la patología. El estudio de elección, la RT-PCR, tiene una alta tasa de falsos negativos, que tienen relación con el tiempo de inicio de los síntomas, a la realización de los estudios. Siendo el día con menor tasa de falsos negativos el día 8, asimismo se encuentra con una baja distribución en nuestro medio, lo que dificulta realizar el diagnóstico de COVID-19.

En nuestro grupo de estudio se encontró que niveles de eosinófilos menores de 20, presentaban una sensibilidad de 74.94% y especificidad de 69.29% para diagnóstico de COVID 19, por lo cual pretendemos aumentar la sensibilidad mediante la combinación de sintomatología.



3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la eosinopenia asociada a la sintomatología, para realizar diagnóstico temprano de COVID-19, en pacientes adultos hospitalizados por infección respiratoria aguda?

4.- JUSTIFICACIÓN

Dentro de nuestro país, en zonas con menor desarrollo, debido a la escasez de instrumentos moleculares de diagnóstico, los análisis sanguíneos como la biometría hemática, suelen ser una de las herramientas disponibles para el abordaje de infección por SARS CoV-2. Lo anterior incrementa la importancia de la búsqueda en las herramientas diagnósticas, equiparables a la sensibilidad y especificidad de las pruebas moleculares que ayuden al clínico, a realizar diagnósticos de forma confiable, que ayude a impactar en el curso de la enfermedad.

5.- HIPÓTESIS

5.1 HIPÓTESIS

La suma de sintomatología más eosinopenia, presenta una sensibilidad de >70% para diagnóstico de SARS-CoV-2, en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección respiratoria aguda.

5.2 HIPOTESIS NULA

La suma de eosinopenia más sintomatología no presenta sensibilidad y especificidad mayor al 70% para diagnóstico de infección por SARS-CoV 2 en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección respiratoria aguda.

6.- OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

-Determinar la relación de eosinopenia y sintomatología con la positividad de PCR, como predictor diagnóstico de infección por COVID 19.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características epidemiológicas de la población de estudio (edad, género...)

Describir las diferencias de eosinófilos de acuerdo a la presencia o ausencia de sintomatología relacionada con COVID-19.

- Describir las diferencias de eosinófilos de acuerdo a la severidad y patrón tomográfico en pacientes con PCR positiva y negativa.

- Determinar la prevalencia de mortalidad en la población estudiada.

- Determinar la sensibilidad, especificidad de eosinopenia y diversos síntomas como método diagnóstico de infección por COVID-19.

7.- METODOLOGÍA

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de las variables cualitativas, se determinaron conteos (n) y frecuencias (%). Respecto a las variables cuantitativas, se calculó la mediana y rangos intercuartílicos (IQR = percentil 25 y 75). Para las variables cualitativas, se aplicó la prueba Chi cuadrada de Pearson o la prueba no paramétrica exacta de Fisher, con el fin de determinar diferencias estadísticamente significativas entre parámetros clínicos acuerdo a la severidad, patrón tomográfico en pacientes con PCR positiva y negativa. Por otra parte, las variables continuas, como los parámetros de análisis de laboratorio, se sometieron a prueba de homocedasticidad y normalidad, según se cumplieron estos supuestos, se usó la prueba de t no pareada o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para analizar diferencias entre las variables continuas. Además, se realizaron modelos de regresión logística multivariada para determinar odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y establecer un valor predictivo con las variables tanto cuantitativas y cualitativas, estadísticamente significativas en el análisis multivariado, se evaluó el ajuste de los modelos mediante la prueba Hosmer & Lemeshow (rachándose hipótesis nula cuando $p > 0.05$).

Además, se realizaron curvas ROC con el valor obtenido de las probabilidades del análisis de regresión logística, para determinar el área debajo de la curva (AUC) y los valores de sensibilidad y especificidad en porcentaje. Para el análisis estadístico se utilizó la versión 4.1.0 de R y la versión 1.3 de Rstudio (R & Rstudio, Boston, MA, EUA) para la elaboración de gráficas y tablas.

La significancia estadística se estableció considerándose un valor $p < 0.05$.

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- Observacional
- Descriptivo
- Transversal
- Retrospectivo

7.2 OPERACION DE VARIABLES

Determinación de Variables				
VARIABLE	CLASIFICACION	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION
Grupos de edad	Cuantitativo discreta	Conjunto de personas de la misma edad o similar	Números cerrados de acuerdo a edad correspondiente	1) 18-29 años 2) 30-49 años 3) 50-74 años 4) >75 años
Genero	Cuantitativo dicotómica	Genero biológico del paciente	Numero cerrado de acuerdo con genero biológico del paciente	M= masculino F= Femenino
Mortalidad	Cuantitativo dicotómica	Muerte del paciente durante enfermedad respiratoria	Mortalidad durante enfermedad respiratoria o si continua vivo en última fecha de seguimiento	0= Vivo 1= Muerto



Prueba de RT-PCR para SARS-CoV2	Cuantitativa dicotomica	Técnica molecular de detección de material genómica por amplificación de ácidos nucleicos	Resultado de la prueba de reacción de cadena de polimerasa	1=Negativo 2=Positivo
Eosinofilos	Cuantitativa continua	Número absoluto de eosinofilos por microlitro	Eosinofilos por microlitro	40-540 eosinofilos por microlitro (normal)
Leucocitos	Cuantitativa continua	Número absoluto de leucocitos por microlitro	Leucocitos por microlitro	4.5-10.4 x10 ³ /UL
Monocitos	Cuantitativa continua	Número absoluto de Monocitos por microlitro	Monocitos por microlitro	0.2-0.9 x10 ³ /UL
Linfocitos	Cuantitativa continua	Número absoluto de Linfocitos por microlitro	Linfocitos por microlitro	0.6-3.4 x10 ³ /UL
CO-RADS	Cuantitativa discreta	Sistema de notificación estandarizado para pacientes con sospecha de COVID 19	Nivel de sospecha para la enfermedad según los hallazgos encontrados en la imagen por Tomografía de alta resolución	CO-RADS 1=Sin sospecha CO-RADS 2= Sospecha baja CO-RADS 3= Indeterminado CO-RADS 4= Sospecha alta CO-RADS 5: Sospecha muy alta CO-RADS 6: RT-PCR positiva
Gravedad	Cuantitativa discreta	Grado de afección de la tomografía en relación a cantidad de parénquima pulmonar afectado	Puntuación de afección de la tomografía	0-25 puntos
Sintomatología	Cuantitativa dicotomía	Presencia de sintomatología la valoración inicial	Numero cerrado de acuerdo a presencia de síntomas	0= Sin síntomas 1= Con síntomas



7.3 UNIVERSO DE ESTUDIO

En El periodo comprendido entre marzo y Junio del 2020 se cuenta con una población de 1000 pacientes que acudieron a evaluación por síntomas respiratorios a esta unidad médica, con estudios paraclínicos de laboratorio e imagen así como prueba de RT-PCR para detección de genomas de SARS CoV2, considerando nivel de confianza de 95% y margen de error del #5 el tamaño de la muestra utilizado para el estudio es de

7.4 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con prueba de RT-PCR para proteínas E de SARS CoV2 en el periodo de Marzo a Junio del 2020
- Pacientes que cuenten con estudios de BH y Tomografía de alta resolución de Tórax

7.5 CRITERIOS DE EXCLUSION

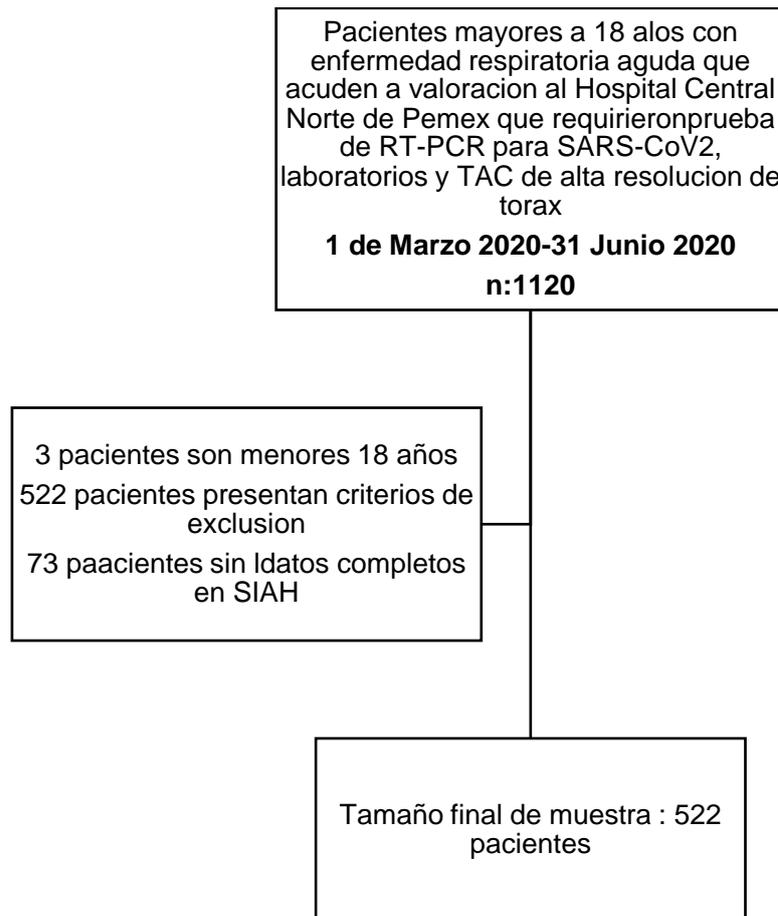
- Pacientes menores de 18 años
- Patología hematológica previa
- En tratamiento previo con anticuerpo monoclonal que afecte cuenta de eosinófilos.
- Pacientes con diagnóstico de Asma

7.6 CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes sin examen de laboratorio
- Pacientes sin Tomografía de alta resolución de tórax

7.7 HERRAMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

- Sistema electrónico del Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH) de PEMEX
- Base de datos de Microsoft Excel



7.8 DESARROLLO DE PROYECTO

- Se realizó muestreo por conveniencia del universo de pacientes
- Se obtuvieron datos clínicos y paraclínicos de expediente electrónico SIAH de cada paciente.
- Se clasifico de acuerdo a su estado clínico al momento del termino de estudio
 - Control negativo: Pacientes vivos
 - Control positivo: Pacientes muertos
- Se registraron valores de eosinófilos, resultado de RT-PCR para SARS CoV2 Y tomografía de alta resolución en los pacientes con enfermedad respiratoria aguda con sospecha de infección por SARS CoV2 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos
- Se determinó la estadística descriptiva e inferencial de cada variable de acuerdo con los objetivos

8 IMPLICACIONES ETICAS

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

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, según el Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de disposiciones Comunes en el Artículo 116. Salvaguardando la privacidad del individuo sujeto de Investigación.

La información obtenida mediante e SIAH fue manejada con estricta confidencialidad de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSAA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, De acuerdo con la Ley General de Salud En

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

Los datos recabados se manejaron de manera confidencial, solo los investigadores responsables tuvieron acceso a la información y no se compartió con terceros, Se obtuvo solo la información necesaria para el desarrollo de estudio.

9.- RESULTADOS

En el presente estudio, se incluyeron un total de 522 pacientes, con una mediana de edad de 59 años (IQR: 49, 70 años) y el 59% de género masculino (Figura 1). Reportándose en 412 pacientes un resultado de PCR positivo para SARS-Cov2 (Figura 2). Se observó que la mediana de hospitalización fue de 5 (4 – 8) días en los pacientes que resultaron positivo. Se reportaron índices de TAC-CORADS de 5 en el 82% de los pacientes positivos a SARS-CoV2, mientras que el 7.3% fue clasificado como TAC-CORADS 6. El 71% de los pacientes se clasificó con severidad moderada para COVID-19, reportándose como hallazgos de TAC: lesión pulmonar con patrón de consolidación y de vidrio deslustrado en el 16% y 46% de pacientes positivos, respectivamente (Tabla 1).

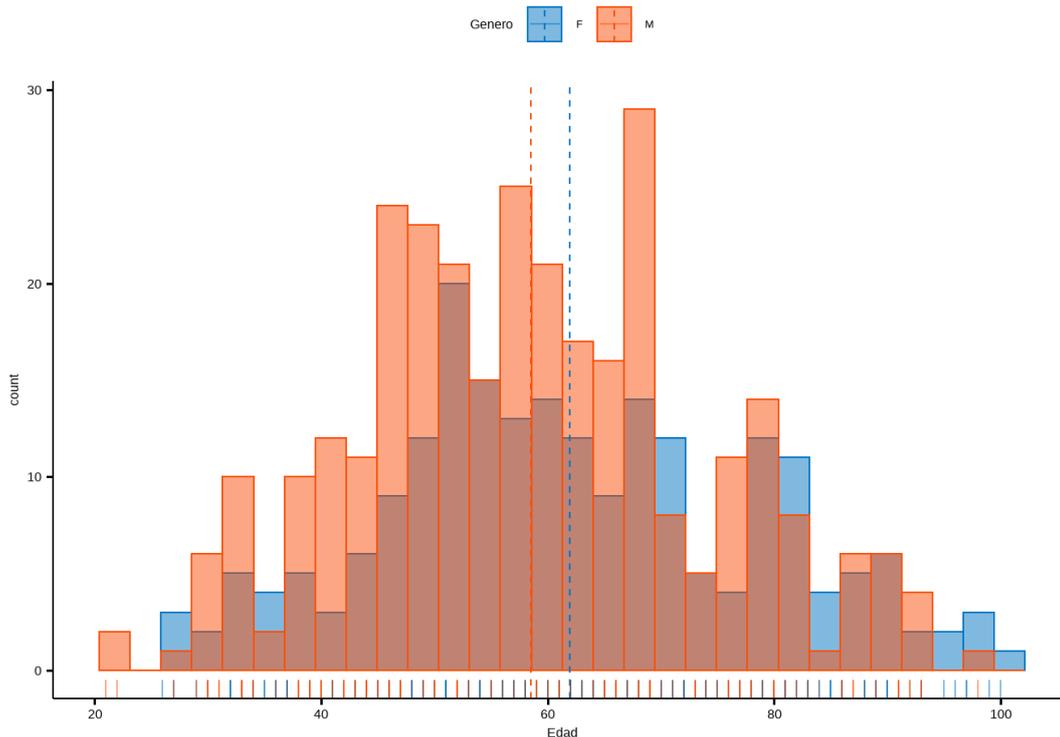


Figura 1. Histograma que muestra la distribución de edad y género. Se muestra en línea punteada la mediana de edad para el género femenino (60 años) y masculino (57 años).

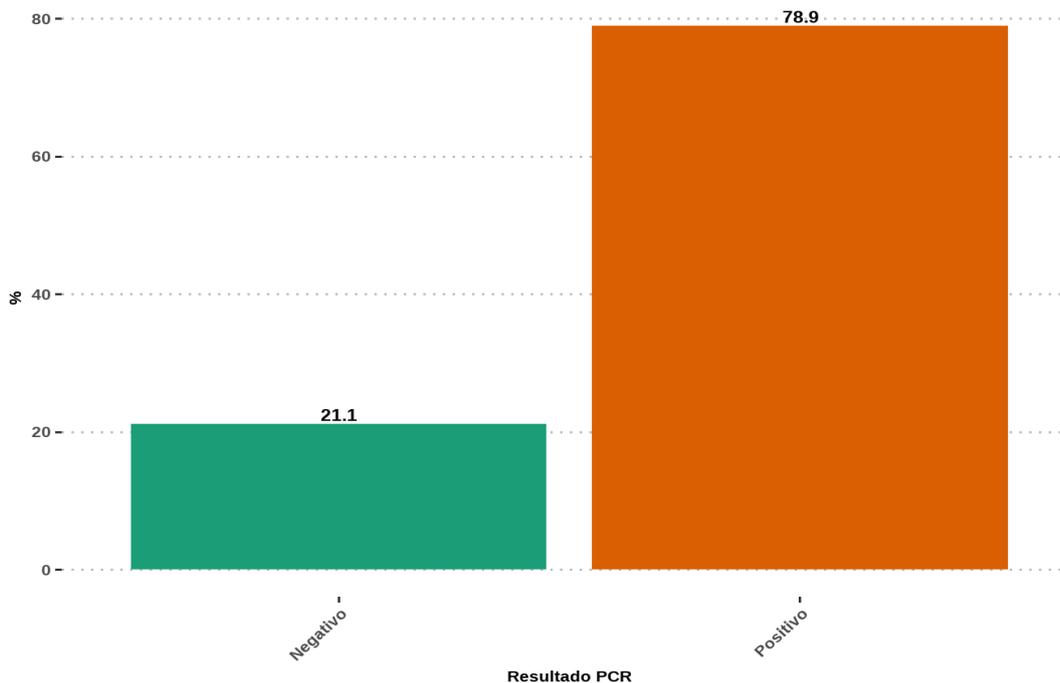


Figura 2. Proporciones para los resultados de la PCR para SARS-CoV2

En lo que respecta a las variables clínicas, la fiebre, anosmia, disgeusia, cefalea, artralgias, mialgias, diarrea y tos, se encontró con mayor frecuencia en pacientes PCR positivos (Tabla 2). Por otra parte, referente a las variables de laboratorio se observa niveles disminuidos de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y NLR (Tabla 3). Identificándose diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de eosinófilo de los pacientes que presentaron artralgia/mialgia ($p = 0.047$) y fiebre ($p = 0.014$), como parte de los síntomas relacionados con COVID-19 (Figura3).

Tabla 1. Características demográficas y de desenlace en pacientes negativos y positivos a SARS-CoV2

Características	Total, N = 522 ¹	Negativo, n = 110 ¹	Positivo, n = 412 ¹	Valor p ²
Edad	59 (49, 70)	69 (53, 80)	57 (48, 68)	<0.001
Género				0.5
F	213 (41%)	48 (44%)	165 (40%)	
M	309 (59%)	62 (56%)	247 (60%)	
Días de hospitalización	5.0 (3.0, 7.0)	3.0 (2.0, 6.0)	5.0 (4.0, 8.0)	<0.001
Desenlace				0.026
No sobrevivió	85 (17%)	10 (9.4%)	75 (18%)	
Sobrevivió	427 (83%)	96 (91%)	331 (82%)	
Se desconoce	10	4	6	



TAC -CORADS

0	16 (3.3%)	5 (5.1%)	11 (2.8%)
1	11 (2.3%)	10 (10%)	1 (0.3%)
2	5 (1.0%)	4 (4.1%)	1 (0.3%)
3	38 (7.9%)	31 (32%)	7 (1.8%)
4	36 (7.4%)	16 (16%)	20 (5.2%)
5	348 (72%)	30 (31%)	318 (82%)
6	30 (6.2%)	2 (2.0%)	28 (7.3%)
Se desconoce	38	12	26

<0.001

ÍNDICE DE SEVERIDAD

Leve	25 (6.2%)	11 (22%)	14 (4.0%)
Moderado	278 (69%)	29 (58%)	249 (71%)
Severo	98 (24%)	10 (20%)	88 (25%)
Se desconoce	121	60	61

TAC-lesión pulmonar

0.002

Consolidación	76 (18%)	18 (30%)	58 (16%)
Empedrado	129 (31%)	8 (13%)	121 (34%)
Mixto	8 (1.9%)	1 (1.7%)	7 (2.0%)
Vidrio deslustrado	200 (48%)	33 (55%)	167 (47%)
Se desconoce	109	50	59

¹ Mediana (IQR); n (%)

² Prueba de suma de rangos de Wilcoxon; Prueba Chi cuadrada de Pearson; Prueba exacta de Fisher



Tabla 1. Variables clínicas en el total de pacientes y el resultado de la PCR para el diagnóstico

Variables clínicas	Total, N = 522¹	Negativo, n = 110¹	Positivo, n = 412¹	Valor p²
Fiebre				<0.001
No	226 (43%)	71 (65%)	155 (38%)	
Si	296 (57%)	39 (35%)	257 (62%)	
Anosmia				0.040
No	491 (94%)	108 (98%)	383 (93%)	
Si	31 (5.9%)	2 (1.8%)	29 (7.0%)	
Disgeusia				0.029
No	489 (94%)	108 (98%)	381 (92%)	
Si	33 (6.3%)	2 (1.8%)	31 (7.5%)	
Cefalea				<0.001
No	324 (62%)	84 (76%)	240 (58%)	
Si	198 (38%)	26 (24%)	172 (42%)	
Artralgias/Mialgias				<0.001
No	340 (65%)	92 (84%)	248 (60%)	
Si	182 (35%)	18 (16%)	164 (40%)	
Diarrea				0.8
No	446 (86%)	95 (86%)	351 (85%)	
Si	75 (14%)	15 (14%)	60 (15%)	
Tos				<0.001
No	211 (40%)	69 (63%)	142 (34%)	
Si	311 (60%)	41 (37%)	270 (66%)	

¹ n (%); Mediana (IQR)

² Prueba Chi cuadrada de Pearson; prueba Wilcoxon de suma de rangos Wilcoxon

Tabla 2. Variables de laboratorio en los pacientes positivos

Variable	Total, N = 522 ¹	Negativo, n = 110 ¹	Positivo, n = 412 ¹	Valor p ²
Neutrófilos	5,275 (3,900, 7,878)	7,075 (4,708, 10,362)	5,085 (3,660, 7,185)	<0.001
Linfocitos	1,120 (810, 1,530)	1,225 (832, 1,808)	1,100 (800, 1,462)	0.046
Monocitos	460 (320, 610)	595 (452, 798)	430 (310, 570)	<0.001
Eosinófilos	0 (0, 20)	25 (2, 118)	0 (0, 10)	<0.001
NLR	4.9 (2.9, 8.0)	5.6 (2.9, 11.3)	4.7 (3.0, 7.7)	0.049

¹ Mediana (IQR); ² Prueba Wilcoxon de suma de rangos

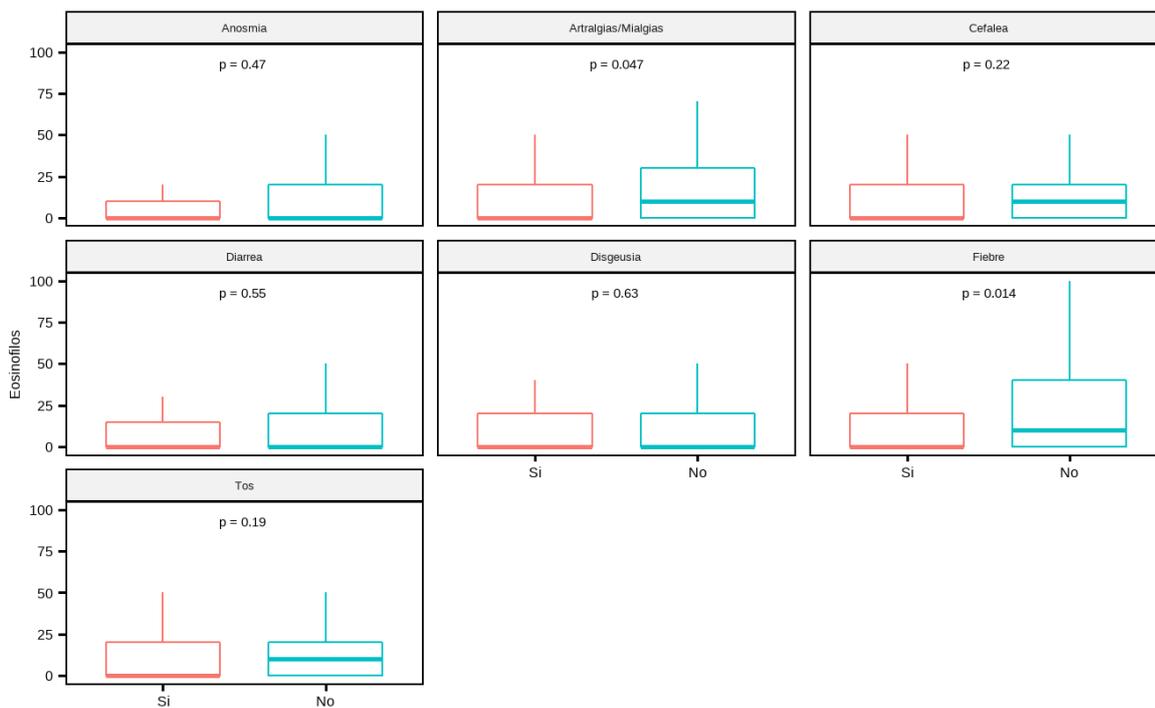


Figura 3. Diferencias en los niveles de eosinófilos de acuerdo con la presencia o ausencia de sintomatología relacionada con COVID-19

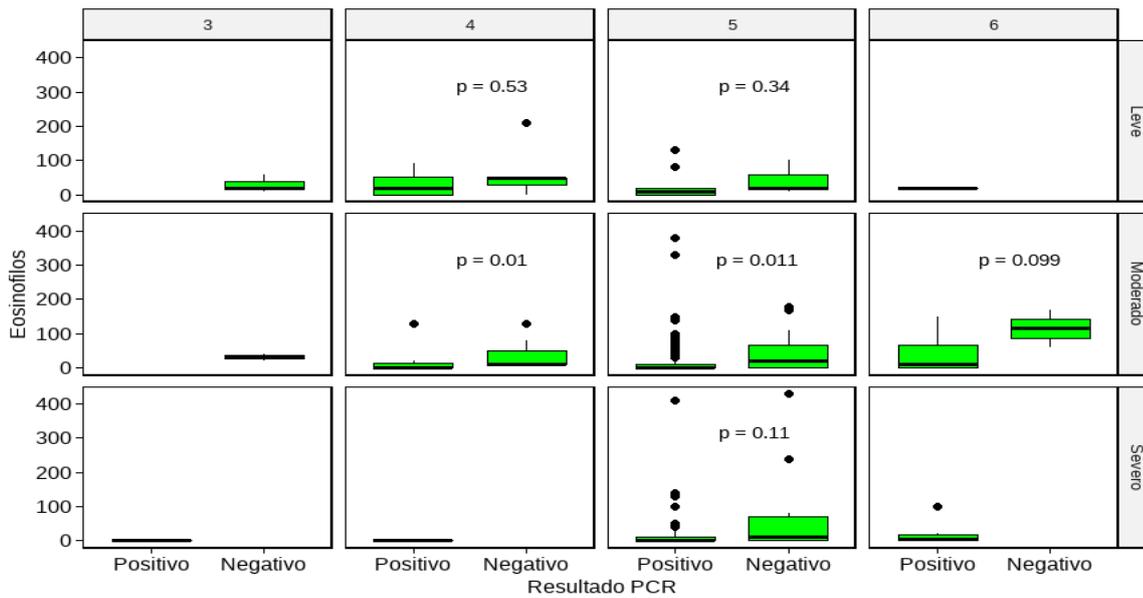


Figura 4. Diferencias en el nivel de eosinófilos de acuerdo con la severidad y patrón tomográfico en pacientes con PCR positiva y negativa

En lo referente al patrón tomográfico y a la severidad de la COVID-19, se observó eosinopenia significativa en pacientes positivos a SARS-CoV2, clasificados como CORADS 4, 5 y 6, que presentaron una severidad moderada (figura 4). Afortunadamente, la mayoría de los sujetos que se incluyeron en este estudio sobrevivieron, teniéndose una prevalencia de mortalidad del 16.3% (Figura 5).

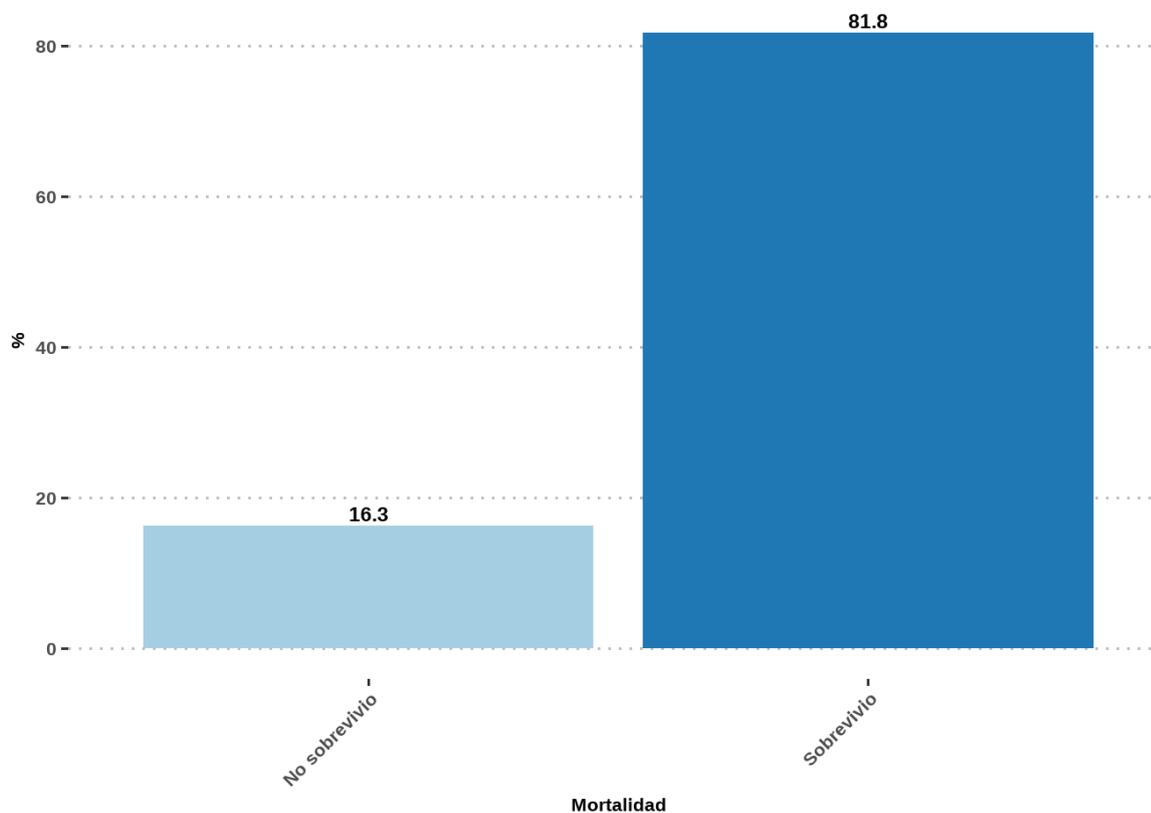


Figura 5. Prevalencia de mortalidad en pacientes positivos a COVID-19

Con base en la eosinofilia encontrada, se determinó el área bajo de la curva (AUC) mediante curvas ROC. **Esto**, con el objetivo de establecer la exactitud diagnóstica que tiene el nivel de eosinófilos en pacientes con PCR positiva para SARS-CoV2. El análisis de curvas ROC, demostró que el nivel de eosinófilos obtuvo un 72% de precisión para el diagnóstico de pacientes positivos a SARS-CoV2 mediante la PCR, encontrándose valores de sensibilidad arriba del 70% y especificidad del 59% ($p = 0.05$), tal y como se muestra en la figura 6. Se calculó el punto de corte óptimo para el nivel de eosinófilos mediante el índice J de Youden, encontrándose un conteo de 10 eosinófilos como punto de corte, y este punto de corte será utilizado para los análisis subsecuentes (Tabla 3).

Considerando el punto de corte obtenido mediante las curvas ROC, se crearon 2 modelos de regresión logística para evaluar la utilidad diagnóstica de la eosinofilia (punto de corte ≤ 10 eosinófilos) con algunos síntomas significativos en la muestra de pacientes con COVID-19. Para el primer modelo, se incluyeron todos los síntomas y signos para COVID-19 (Tabla 4). Siendo significativos fiebre, artralgias/mialgias y tos (prueba Hosmer y Lemeshow: $p = 0.0187$). Al no encontrarse un ajuste adecuado para el modelo anterior, se realizó otro modelo basado en los síntomas y signos significativos estadísticamente y el punto de corte para eosinófilos. La clasificación de casos correcta, para este modelo fue de 83.72%, en el que la probabilidad de un diagnóstico PCR positivo en el caso de encontrarse niveles de eosinófilos ≤ 10 , es de 4.56 veces más que en el caso de observarse niveles > 10 , en presencia de fiebre (OR = 2.39; IC 95%: 1.48 - 3.89), Artralgias/Mialgias (OR = 2.70; IC95%: 1.54 - 4.95) y Tos (OR = 3.17; IC95%: 1.97 - 5.17) (Tabla 4).

Con base en los valores de probabilidades (figura 7), las AUC, a través de curvas ROC, indican que la precisión diagnóstica, considerando un punto de corte de ≤ 10 de eosinófilos, más las variables clínicas, es del 80% para pacientes positivos a SARS-CoV2, mediante PCR. Muy similar a la precisión de considerar el punto de corte óptimo de eosinófilos, más variables clínicas, que resultaron significativas como son: fiebre, mialgia artralgias y tos (AUC = 79%, sensibilidad = 77.18%, especificidad = 67.27%). Sin embargo, para este último modelo de predicción se encontró un ajuste adecuado (prueba Hosmer & Lemeshow: $p = 0.4188$).

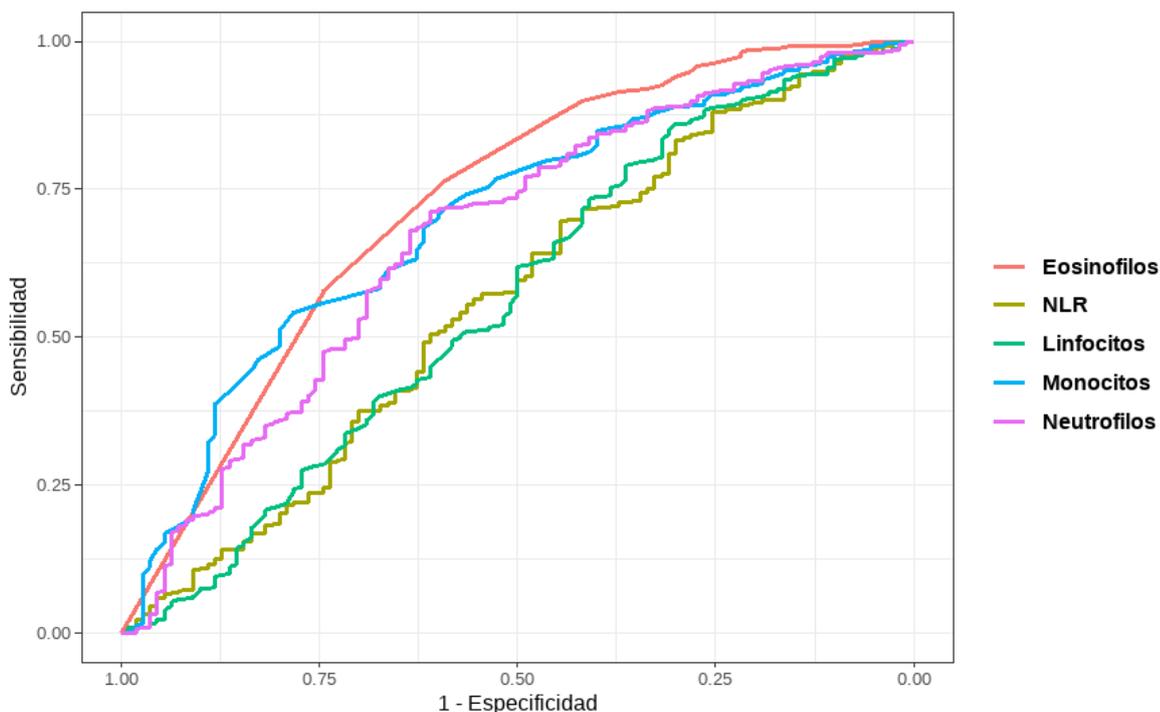


Figura 6. Curvas ROC de los parámetros de laboratorio



Tabla 3. Resultado del análisis de curvas ROC, se muestra el punto de corte optimo, sensibilidad (Sens %), especificidad (Espe %) y el área debajo de la curva (AUC)

Variable	Punto de corte optimo*	Sens %	Espe %	AUC	Valor p*
Eosinófilos	10	76	59	0.72	0.0527
NLR	6.77	70	44	0.56	0.9982
Linfocitos	1700	86	30	0.56	0.9663
Monocitos	440	54	78	0.69	0.9663
Neutrófilos	6620	68	71	0.66	0.9765

*Índice J de Youden para determinar el punto de corte optimo y Chi cuadrada para el valor de p.

Tabla 4. Análisis de regresión logística para los modelos de predicción diagnóstica en pacientes PCR positivos a SARS-CoV2.

	Modelo 1			Modelo 2		
	OR ¹	95% IC ¹	valor p	OR ¹	95% IC ¹	valor p
Eosinófilos						
<= 10	4.65	2.85, 7.60	<0.001	4.56	2.82, 7.37	<0.001
>10	0.21	0.13, 0.35	<0.001	0.22	0.13, 0.35	<0.001
Fiebre						
No	—	—	—	—	—	—
Si	2.25	1.38, 3.72	0.001	2.39	1.48, 3.89	<0.001
Anosmia						
No	—	—	—	—	—	—
Si	1.90	0.37, 15.9	0.5	—	—	—
Disgeusia						
No	—	—	—	—	—	—
Si	2.96	0.59, 24.8	0.2	—	—	—



Cefalea

No	—	—	—	—	—	—
Si	1.70	0.99, 2.97	0.059	—	—	—

Artralgias/Mialgias

No	—	—	—	—	—	—
Si	2.49	1.40, 4.62	0.003	2.70	1.54, 4.95	<0.001

Diarrea

No	—	—	—	—	—	—
Si	1.29	0.64, 2.74	0.5	—	—	—

Tos

No	—	—	—	—	—	—
Si	3.13	1.93, 5.15	<0.001	3.17	1.97, 5.17	<0.001

¹ OR = Odds Ratio, IC = Intervalo de confianza

Prueba Hosmer & Lemeshow:

Modelo 1: p = 0.0187

Modelo 2: p = P = 0.4188



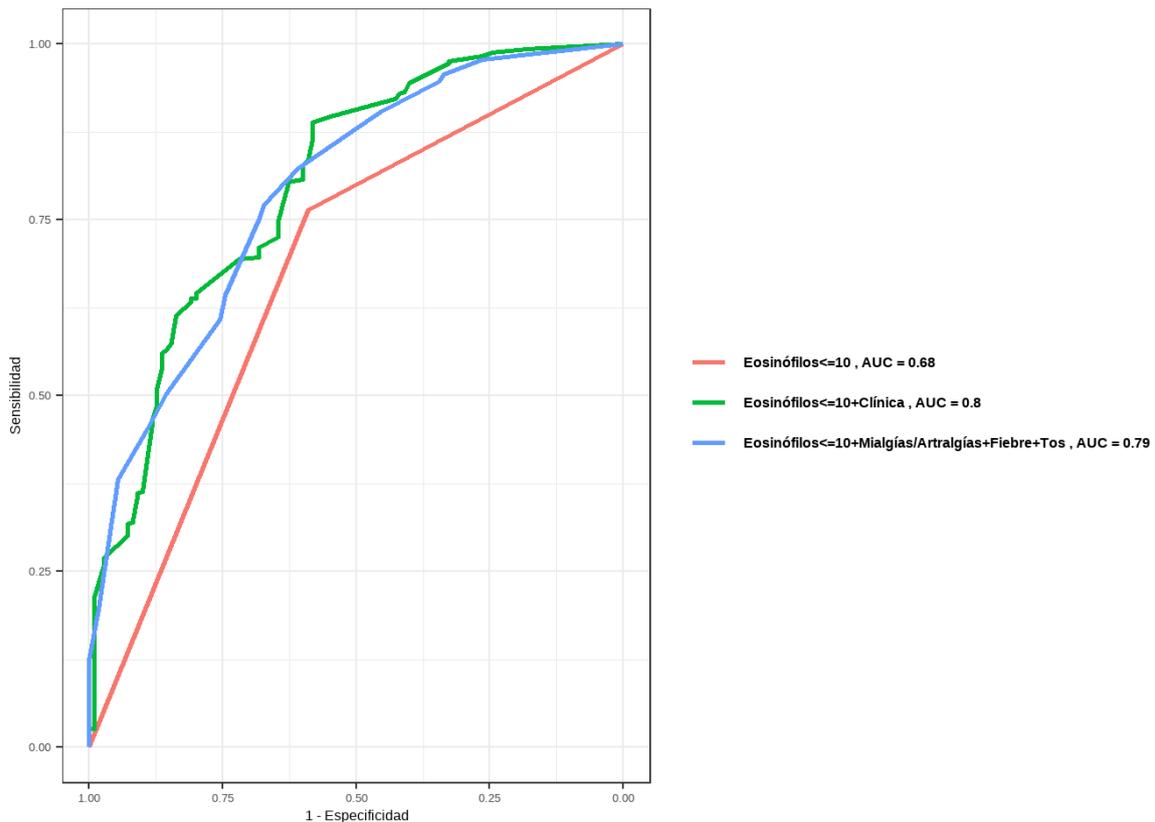


Figura 7. Curvas ROC en donde se representa los valores de AUC para las probabilidades de los modelos hechos por análisis de regresión logística.

10.- DISCUSIÓN

Los eosinófilos son leucocitos circulantes y tisulares, que han sido implicados en múltiples patologías respiratorias, sobre todo de origen alérgica, así como en la respuesta antiviral del huésped. Aunque la eosinopenia ha sido identificada como un factor que puede facilitar el diagnóstico de la enfermedad y determinar el pronóstico, este hallazgo no se ha establecido definitivo, ni patognomónico para la COVID-19 (1)8. En el presente estudio se determinó la utilidad diagnóstica de la eosinopenia y sintomatología como predictor diagnóstico de COVID-19.

Actualmente, existen numerosos informes que documentan la eosinopenia en pacientes que presentan COVID-19 de moderada a grave (1–9)8-16. La eosinopenia no es un hallazgo aislado en ninguno de estos casos y suele ir acompañada de reducciones en los recuentos periféricos de linfocitos, plaquetas y monocitos, así como de niveles elevados de proteína C reactiva e IL-6. Además de diferencias entre variables clínicas, tal como la fiebre, anosmia, disgeusia, cefalea, artralgias, mialgias, diarrea y tos, encontradas en los pacientes positivos a SARS-CoV2, mediante PCR. Asimismo, se encontraron niveles reducidos de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y NLR. En lo referente al patrón tomográfico y a la severidad de la COVID-19, en este trabajo, se observó eosinopenia significativa en pacientes positivos a SARS-CoV2, que se clasificaron radiológicamente como CORADS 4, 5 y 6, lo que correlaciono con severidad moderada.

El análisis mediante curvas ROC, realizado en el presente estudio, permitió discernir entre los parámetros de laboratorio estudiados, aquel que mostro mejor capacidad y utilidad diagnóstica. Encontrándose en el nivel de eosinófilos, con un punto de corte de 10 por microlitro de sangre, tuvo un valor de AUC de 0.72, sensibilidad del 76% y especificidad del 59%, para distinguir entre pacientes positivos a SARS-CoV2 mediante PCR. En la mayoría de los informes, en donde se ha estudiado la utilidad diagnóstica y predictiva del nivel de eosinófilos,



se han establecido puntos de corte similares al que nosotros encontramos (< 10 por microlitro de sangre). Además, los recuentos de eosinófilos, se han incluido en varios algoritmos utilizados para predecir la gravedad de la enfermedad. En conjunto, los resultados de estos estudios documentan que la eosinopenia es un signo de presentación del SARS-CoV 2 y señalan una asociación entre la eosinopenia y la gravedad de la enfermedad (8, 9, 16). Tal y como reportaron Ma y colaboradores, en donde introdujeron una puntuación de estratificación del riesgo (COVID-19-REAL), basada en factores clínicos y hematológicos, e incluyeron un punto de corte de eosinófilos < 5 por microlitro, entre los criterios utilizados para identificar a los pacientes que probablemente presenten COVID-19 (17).

Debido a que, entre los objetivos de la presente investigación, se encontraba incrementar la precisión diagnóstica para pacientes con COVID-19 diagnosticados mediante PCR, en combinación con sintomatología de COVID-19, se diseñaron modelos de regresión logística, basados en los síntomas para COVID-19. Estos, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes positivos y negativos por PCR. El modelo que estadísticamente se ajustó, fue en el que se combinó el punto de corte de eosinófilos < 10 , con los síntomas de fiebre artralgia/mialgias y tos. Mostrando un valor del AUC de 0.79%, sensibilidad del 77.18% y especificidad del 67.27%. Consiguiendo un aumento de 7.18 y 8.27 puntos porcentuales para los valores de sensibilidad y especificidad, respectivamente, si se considera solo la eosinopenia como una variable predictiva para positivo a PCR en pacientes con COVID-19.

Mecánicamente, la eosinopenia puede ser el resultado de uno o una combinación de factores, incluyendo la disminución de la producción y/o liberación de eosinófilos de la médula ósea, el aumento del secuestro dentro de la vasculatura, el aumento de la migración a los tejidos somáticos, y/o la disminución de la supervivencia en la circulación periférica. El mecanismo o mecanismos precisos que subyacen a la eosinopenia asociada a COVID-19, siguen sin estar claros en este momento (8).

Por lo tanto, cobra relevancia el diseño de estudios prospectivos, en los que se pueda verificar el valor diagnóstico y predictivo, que tiene la evaluación del nivel de eosinófilos en combinación con las características clínicas que manifiestan los pacientes con COVID-19.

El diseño del presente estudio, no permite validar el modelo propuesto, pero esta investigación puede ser evidencia y dar pauta a que se desarrollen estudios de tipo prospectivo, en los que se valide la precisión que tiene la eosinopenia (< 10 , en el conteo de eosinófilos), en combinación con la presencia de síntomas como la fiebre, tos, mialgias y artralgias, en el diagnóstico de COVID-19.

11.- CONCLUSIÓN

Este estudio, proporciona un modelo de diagnóstico basado en el nivel de eosinófilos, en combinación con sintomatología de COVID-19, lo cual puede apoyar a la identificación de pacientes positivos, con una precisión aceptable. El conteo de eosinófilos, es un parámetro que se incluye en la biometría hemática, esto lo vuelve un modelo de cribado sencillo, práctico y accesible para identificar pacientes con infección por SARS-CoV2.

12.- BIBLIOGRAFÍA

1. P N, R N, B V, S R, A S. COVID-19: Invasion, pathogenesis and possible cure - A review. J Virol Methods [Internet]. 2022;300(114434):114434. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114434>
2. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. World Health Organization; 2021.
3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition: The Berlin definition. JAMA



4. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19-definition and evaluation. *Radiology* [Internet]. 2020;296(2):E97–104. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201473>
5. Total COVID-19 tests per 1,000 people [Internet]. Our World in Data. Disponible en: <https://ourworldindata.org/grapher/full-list-cumulative-total-tests-per-thousand>
6. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol*; 146(1):1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.021>
7. Xie G, Ding F, Han L, Yin D, Lu H, Zhang M. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. *Allergy*;76(2):471–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562554/>
8. Rosenberg HF, Foster PS. Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Oct 31];43(3):383. Available from: [/pmc/articles/PMC7962927/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289964/)
9. Soni M. Evaluation of eosinopenia as a diagnostic and prognostic indicator in COVID-19 infection. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Oct 31];43 Suppl 1(S1):137–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289964/>
10. Djangang NN, Peluso L, Talamonti M, Izzi A, Gevenois PA, Garufi A, et al. Eosinopenia in COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Oct 31];8(12):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291791/>
11. Formica V, Minieri M, Bernardini S, Ciotti M, D’Agostini C, Roselli M, et al. Complete blood count might help to identify subjects with high probability of testing positive to SARS-CoV-2. *Clin Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Nov 4];20(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620590/>
12. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Nov 4];7(9):e671–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659214/>
13. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, Rennerova Z, Vojtkova J, Bobcakova A, et al. Immune Parameters and COVID-19 Infection - Associations With Clinical Severity and Disease Prognosis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2022 Nov 4];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32695683/>
14. Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Nov 4];509:180–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511971/>
15. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Nov 4];80(6):441–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449374/>
16. Zhao L, Zhang Y ping, Yang X, Liu X. Eosinopenia is associated with greater severity in patients with coronavirus disease 2019. *Allergy* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Nov 4];76(2):562–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544252/>
17. Ma J, Shi X, Xu W, Lv F, Wu J, Pan Q, et al. Development and validation of a risk stratification model for screening suspected cases of COVID-19 in China. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2020 Jul 31 [cited 2022 Nov 4];12(14):13882–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32727933/>
18. Kuehn BM. CDC streamlines COVID-19 guidance. *JAMA* [Internet].;328(10):918–9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2796238>



13. CRONOGRAMA

Fecha de inicio 1 Noviembre del 2020; Fecha de término Enero 2023

	Noviembre 2020-Mayo 2022	Junio- Julio 2022	Agosto- Septiembre 2022	Octubre- Diciembre 2022	Enero- Febrero 2023
Recolección de datos					
Presentación					
Ejecución					
Análisis					
Preparación para publicación					

14. RECURSOS

CONCEPTO	NUMERO	COSTO UNITARIO (Paciente, Caso, muestra, encuesta)	Subtotal
Recursos materiales			
Biometria hemática	522	150.00 MXN	78,300.00 MXN
Tomografía de alta resolución de Torax	522	2,500.00 MXN	1,305,000.00 MXN
RT-PCR para SARS-CoV2	522	1,500.00 MXN	783,000.00 MXN
TOTAL			2,166,300.00 MXN