



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

AUMENTO DE LINFOCITOS SÉRICOS DURANTE LA SEGUNDA SEMANA DE EVOLUCIÓN CLÍNICA COMO MARCADOR DE BUEN PRONÓSTICO ASOCIADO A MENOR MORTALIDAD Y USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS COV 2 HOSPITALIZADOS EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”, CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA” DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

TESIS

Para obtener el grado de especialista en

NEUMOLOGÍA

PRESENTA

DR. DÁMASO JOSÉ ALBERTO YADO LOREDO

ASESOR DE TESIS

DRA. ZAIRA ROMERO LÓPEZ

No. Registro SIRELCIS

R-2022-3502-013

CIUDAD DE MÉXICO 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.

Dra. María Teresa Ramos Cervantes

Directora de Educación e Investigación en Salud del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Dra. María Dolores Ochoa Vázquez

Profesor titular del curso de especialización en Neumología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Dra. Zaira Romero López

Asesor de Tesis. Médico especialista en Neumología adscrito al Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza. Profesor adjunto del curso de especialización en Neumología.

Dr. Dámaso José Alberto Yado Loredó

Médico residente de cuarto año de la especialidad de Neumología en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Identificación de los investigadores

ASESOR: Dra. Zaira Romero López

Médico neumólogo adscrito al departamento de Neumología en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Profesor adjunto del curso de especialización en Neumología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Teléfono: 57245900 ext 27436

Correo electrónico: zaira_doctora@yahoo.com.mx

Dirección: Jacarandas y Vallejo sin número, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02990.

COLABORADOR: Dr. Dámaso José Alberto Yado Loredó

Residente de Cuarto Año de la Especialidad en Neumología en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 57245900 ext 27436

Correo electrónico: joseyado90@hotmail.com

Dirección: Jacarandas y Vallejo sin número, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02990.



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 CONBIOÉTICA 09 CET 027 2017101

FECHA Martes, 01 de marzo de 2022

Dra. Zaira Romero López

PRESENTE

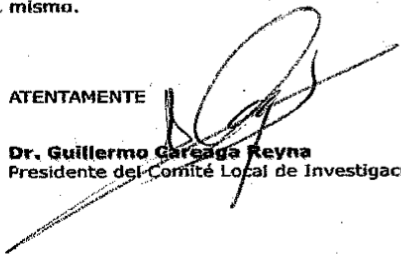
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "Aumento de linfocitos séricos durante la segunda semana de evolución clínica como marcador de buen pronóstico asociado a menor mortalidad y uso de ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonía por SARS CoV 2 hospitalizados en la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social." 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3502-013

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 Carreaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGREDECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi esposa y compañera de vida Karla Garcia Teran, por ser mi apoyo incondicional en cada uno de los pasos que doy y ser parte fundamental en mis logros personales, académicos y laborales.

A Dios por permitirme llegar hasta este momento y cumplir cada una de mis metas.

A la Dra. Zaira Romero López, mi asesora de tesis, por aconsejarme y acompañarme durante mi formación académica y su dedicación a lo largo de la realización de esta tesis.

A mis padres, por ser la base en cada una de mis metas, por inculcarme el valor de la perseverancia y empatía.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, por abrirnos las puertas, por haberme permitido realizar mi residencia médica y culminar mi posgrado.

Índice

Resumen	1
Marco teórico	2
Justificación	11
Pregunta de investigación	12
Objetivo	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
Variables	14
Hipótesis	16
Hipótesis alterna	16
Hipótesis nula	16
Material y métodos	17
Universo de trabajo	17
Lugar	17
Tipo de estudio.....	17
Procedimientos	17
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	18
Criterios de eliminación	18
Muestra	18

Instrumento de recolección	18
Análisis estadístico	18
Aspectos éticos	19
Cronograma de actividades	20
Resultados	21
Discusión	29
Conclusiones	32
Referencias bibliográficas	33
Anexo 1. Instrumento de recolección	37

RESUMEN

“AUMENTO DE LINFOCITOS SÉRICOS DURANTE LA SEGUNDA SEMANA DE EVOLUCIÓN CLÍNICA COMO MARCADOR DE BUEN PRONÓSTICO ASOCIADO A MENOR MORTALIDAD Y USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS COV 2 HOSPITALIZADOS EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIA GONZÁLEZ GARZA”, CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA” DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

Antecedentes: En un estudio retrospectivo unicéntrico, sobre la cinética celular, comparando pacientes con enfermedad leve y enfermedad grave, se encontraron variaciones celulares como leucocitosis de predominio neutrofílico, los pacientes graves sobrevivientes del estudio presentaron esta variación en linfocitos con tendencia al aumento posterior a la segunda semana, lo que puede asociarse con un pronóstico favorable, por lo que el curso de restauración de niveles de linfocitos se asocia a la disminución de niveles séricos de IL-2, IL-6, IL-10, TNF-a e IFN-g, por consiguiente a la disminución de respuesta inflamatoria (29).

Objetivo: Evaluar el aumento de linfocitos séricos durante la segunda semana de evolución clínica como marcador de buen pronóstico, asociado con menor mortalidad y uso de ventilación mecánica invasiva en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2.

Material y métodos: Se realizó un estudio de tipo transversal observacional unicéntrico, se evaluaron 151 expedientes de pacientes hospitalizados de Marzo a Septiembre del 2020.

Resultados: Se incluyó un total de 123 expedientes, el 58% corresponden al sexo masculino con edad media de 64.91, con una mortalidad del 55%, en relación con el uso de oxígeno suplementario, sin encontrar una relación significativa entre los pacientes que fallecieron y los que egresaron (96% vs 89%; $p=0.8$). Se encontró una asociación positiva significativa entre el aumento de los linfocitos y una mayor supervivencia (OR=5.50 IC95% = 2.29-13.33).

Conclusión: Aumento de los linfocitos a las dos semanas del inicio de los síntomas pueden considerarse como un marcador de buen pronóstico con una menor mortalidad, sin embargo, en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva tuvieron mayor mortalidad independientemente del aumento de linfocitos.

Marco teórico

El coronavirus es un virus RNA que se subdivide en dos familias, la Toronavirinae y la Coronaviridae, ésta última a su vez se subdivide en 4 géneros, siendo el género Betacoronavirus el de mayor importancia epidemiológica, ya que en éste se engloban los virus SARS-CoV, SARS-CoV2 y MERS-CoV, su importancia radica en que estos beta-CoV han sido los causantes de los tres últimos brotes de importancia socioeconómica de enfermedades respiratorias a nivel mundial a lo largo de 20 años (1).

En el año 2002, se presentó el primer brote por coronavirus, el cual fue causado por el SARS-CoV, teniendo como resultado al "Síndrome Respiratorio Agudo Severo". Diez años después, en el año 2012, se reportó otro brote de infección por coronavirus, al cual se le denominó "Síndrome Respiratorio del Medio Oriente" y era causado por el MERS-CoV (1). Actualmente, nos encontramos ante una epidemia causada por el SARS-CoV2, la cual fue declarada como pandemia mundial por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el día 11 de Marzo del 2020; el primer caso en México fue reportado el día 28 de Febrero del 2020 (2). Al corte de información para el día 29 de Diciembre del 2020, según los datos proporcionados por la Subsecretaría de Prevención y Promoción De La Salud Del Gobierno de México, se reportaron 1,401,529 casos totales, así como 123,845 defunciones totales por casos de neumonía por COVID-19, además de una tasa de incidencia de casos acumulados de 1,096.7 por cada 100,000 habitantes (3). Dentro de las entidades federativas que acumularon mayor cantidad de casos, la Ciudad de México registró por sí sola el 23% del total de casos registrados en el país (3).

A la actualidad, se ha descrito que existen 4 tipos de coronavirus que son capaces de afectar la vía aérea superior, encontrando al coronavirus humano 229e, NL63 OC 43 y HKU, así como 3 tipos de coronavirus que se replican en vía respiratoria inferior, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV2, los cuales pueden causar neumonía. (4)

El SARS-CoV2 comparte el 79% de similitud con SARS-COV y el 98% con el RATG13, el coronavirus que afecta a los murciélagos, razón por la cual se sospecha que es éste mamífero el huésped natural del SARS-CoV2, así como la vía de transmisión al humano, lo cual puede ser a través de éstos con la participación de un huésped intermediario, como lo son las serpientes, tortugas o pangolines, de acuerdo a estudios filogenéticos, en donde se encontraron residuos de análogos del receptor de la enzima convertidor de angiotensina 2 (ACE2), y posteriormente es transmitida de humano a humano por gotas de flügge (5).

La vía de transmisión más común del SARS-CoV2 es mediante gotas de flügge, durante el habla, al toser o estornudar, al encontrarnos expuestos por tiempo prolongado definido por más de 15 minutos a una distancia de menos de 6 pies de una persona infectada. Presenta un tiempo de incubación que puede abarcar de 2 a 14 días desde la exposición al inicio de los síntomas, el 2.5% de personas infectadas presentó síntomas a los 2.2 días, y cerca del 97.5% de pacientes los presentó a los 11.5 días; el periodo medio de incubación fue de 5.5 días, se ha demostrado que el tiempo de incubación guarda una relación estrecha con el sistema inmune y edad de los pacientes (6,7).

La fisiopatología del coronavirus posterior a su transmisión inicia con la unión las proteínas de superficie S1 y S2 del virus, que confieren la forma de corona del virus, a los receptores de ACE2, facilitado por la serina-proteasas transmembrana tipo II (TMPRSS2) a las células epiteliales de las vías respiratorias, células epiteliales alveolares, células endoteliales vasculares, así como a los macrófagos del pulmón (8).

La proteína S1 al unirse a los receptores de ACE2 de células blanco favorece la endocitosis, exponiendo al virión a las proteasas endosomales; una vez dentro del endosoma, la proteína S1 se escinde exponiendo al péptido de fusión que se inserta en la membrana celular del huésped, para posteriormente favorecer que la región S2 de las proteínas de superficie se replieguen sobre sí mismas para unir las regiones hr1 y hr2, lo que conduce a la fusión de la membrana celular y la liberación de paquete viral en el citoplasma celular (9).

La unión al receptor de ACE2 genera una disminución en la función del ACE generando una disfunción del sistema renina angiotensina, aumentando la producción de angiotensina 2, antagonizando los efectos antiinflamatorios de angiotensina 1, lo cuál provoca un desequilibrio en la presión sanguínea, así como en los líquidos y electrolitos, además incrementa el proceso inflamatorio y la permeabilidad vascular a nivel de la vía aérea (9). El proceso inflamatorio producido a nivel de vías respiratorias desempeña un papel fundamental en el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo, el cual se caracteriza por la hiperactivación del sistema inmune adaptativo e innato, esto se produce alrededor de una semana posterior al inicio de síntomas, generando una respuesta por parte de los linfocitos T con la consiguiente destrucción directa de células infectadas por virus, secundario a la producción de linfocitos T CD8 o citotóxicos (LCT) y de células proinflamatorias como el interferón gamma, el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 2 (IL-2) (9). Por su parte, los linfocitos B reconocen a las proteínas

virales y se activan para producir anticuerpos específicos, los cuales ayudan en la inhibición viral y producción de inmunidad sistémica en diferentes órganos (10).

El sistema inmune innato, el cual es activado por patógenos y los patrones moleculares asociados, los cuales son reconocidos por receptores tipo Toll 3, 7 y 8, encontrados a nivel de las células epiteliales de las vías respiratorias, macrófagos y células dendríticas, éstos al reconocer los patrones moleculares generan una respuesta inflamatoria liberando citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), TNF, proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 (MCP 1), proteína 10 inducida por interferón gama (IP10), las cuales generan atracción de linfocitos y monocitos a las vías respiratorias, pero no de neutrófilos, esta quimiotaxis es la causa de la linfopenia y el aumento de la relación sérica de neutrófilo/linfocito encontrada en un 80% de los pacientes (9,11).

La mayoría de los cambios fisiopatológicos conllevan a una desregulación de citocinas, las cuales alteran la respuesta de los linfocitos T, generando una producción aberrante de interferón gamma, lo que conduce a apoptosis de células epiteliales y endoteliales, así como fuga vascular, por daño al endotelio vascular y una acumulación de macrófagos activados por quimioatracción celular, generando una retroalimentación positiva al producir una mayor cantidad de citocinas proinflamatorias, como la liberación desregulada de TNF-a que promueve la apoptosis en las células T efectoras, así como el aumento de la adhesión de linfocitos al activar el factor 1 derivado de células estromales (SDF-1) perpetuando la linfopenia y la angiogénesis en pacientes con infección por SARS-CoV2. Esta liberación de citocinas asociada a infiltración de células inflamatorias genera la secreción excesiva de proteasas, así como especies reactivas de oxígeno, de igual manera, el efecto directo del virus provoca daño alveolar difuso, con descamación de células alveolares, formación de membranas hialinas y edema pulmonar culminando en un síndrome de distrés respiratorio agudo (9,11).

La infección por SARS-CoV2 causa una reducción significativa en los subconjuntos de linfocitos T, por lo que en la mayoría de los pacientes podemos encontrar linfopenia, por otra parte, se encontró un aumento en la proporción de los linfocitos B, debido a la disminución en número de los linfocitos T, así como en la producción de interferón gamma (IFN-g) (12).

Los linfocitos juegan un papel fundamental para preservar la función de la inmunidad humoral, además de la citotóxica, principalmente en procesos autoinmunes y enfermedades infecciosas, por lo que las infecciones virales pueden generar alteraciones en los niveles linfocitarios. Estos cambios, pueden ser principalmente por dos causas; la primera, es la apoptosis por adhesión

viral directa, mediado por el IFN-g y la segunda se da por reclutamiento de linfocitos hacia los tejidos pulmonares, provocando un proceso inflamatorio por activación de quimiocinas B (13,14).

En pacientes infectados por los beta-CoV, presentan una tendencia a la linfopenia, principalmente de los subconjuntos CD3, CD4, CD8 y células natural killer (NK), encontrando una predisposición en CD3, CD8 y NK; en los casos graves comparado con casos leves, se puede presentar una relación inversa de los niveles de linfocitos CD8 comparados con los indicadores inflamatorios como son la proteína C reactiva (PCR), IL-6 y la velocidad de sedimentación globular (VSG), además guardan una relación positiva con el índice CD4/CD8, lo que nos indica que el subgrupo de linfocitos T que más se afecta es el de los CD8. Este subgrupo de linfocitos desempeña un papel importante en el aclaramiento viral posterior a una infección respiratoria, por lo que niveles bajos de linfocitos T, principalmente del subgrupo CD8, se puede asociar como un predictor de gravedad y de eficacia clínica (14).

Las células endoteliales vasculares son parte fundamental para la regulación de la permeabilidad vascular, mantenimiento del equilibrio y regulación de la hemólisis, situaciones que se alteran por la lesión endotelial producida por un ambiente proinflamatorio, en este caso, generado por la infección por SARS-CoV2, éstas alteraciones favorecen a la pérdida de las actividades antitrombóticas, al producir activamente la producción de tromboxano, antiplasmina e inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), favoreciendo un ambiente protrombótico con un aumento en la liberación de factores procoagulantes como lo son el factor VIII, el factor de Von Willebrand (FvW) y la angiopoyetina-2 (ANG-2), con la consiguiente activación plaquetaria, lo cual tiene como consecuencia la formación de microtrombos (11,15).

Otro mecanismo fisiopatológico en la formación de microtrombos vasculares, es la expresión de factor tisular en macrófagos y células endoteliales; esto, aunado a la hipoxia local provocada por el síndrome de distrés respiratorio agudo generado por el SARS-CoV2 condiciona a un ciclo de retroalimentación trombo inflamatoria positiva, ocasionado por el aumento concomitante de citocinas proinflamatorias, presentes en la tormenta de citocinas, principalmente de IL-6, ya que actúa como inductor del factor tisular en células mononucleares, formando complejos con el factor VII activado, iniciando así la vía extrínseca de coagulación, con posterior formación de trombina y fibrina favoreciendo la formación de trombosis con daño en el tejido de la pared vascular, así como hemorragia e infarto pulmonar (11,15).

Estos cambios a nivel endotelial e inmunológico se asocian con hallazgos bioquímicos característicos como el aumento de leucocitos, la presencia de linfopenia, principalmente en

casos moderados; en los casos graves a moderados encontraremos un aumento de la alanina aminotransferasa (TGP), la deshidrogenasa láctica (DHL), y el dímero D, en casos más graves habrá un nivel más alto de citocinas proinflamatorias como la IL-2, IL-6, IL-10 y TNF- α ; por lo que podemos concluir en que el aumento de las citocinas pudiera estar relacionado con la gravedad del cuadro infeccioso, así como la acumulación inflamatoria de monocitos y macrófagos, lo cual se relaciona con un aumento de citocinas y quimiocinas a nivel pulmonar, con consiguiente alteración vascular y respuesta subóptima de células T (12).

El aumento de citocinas proinflamatorias, además de generar un ambiente inflamatorio que desencadena a la lesión pulmonar, también desencadena un estado de inmunosupresión que favorece a la progresión del proceso infeccioso, principalmente por acción de la IL-6, la cual inactiva a los linfocitos T, así como por acción de la IL-2 e IL-10, las cuales generan una retroalimentación negativa sobre la inflamación local y sistémica, al inducir la secreción de interleucinas antiinflamatorias como IL-4, por parte de los linfocitos Th2, generando inmunosupresión consiguiente, perpetuando así la lesión pulmonar y propiciando una evolución clínica desfavorable en los pacientes (16).

Los síntomas inician en los primeros 5 a 11 días posterior al periodo de incubación. Los más comunes suelen ser la fiebre, presentándose en un 90% de los casos, la tos seca encontrándose en el 60-86% de los pacientes, la disnea en un 53-80%, así como la fatiga en el 38%; además podemos encontrar síntomas en las vías respiratorias superiores como la odinofagia, cefalea, y mialgias en el 15-44% de los casos. El 20% de pacientes desarrollan sintomatología de enfermedad grave, los cuáles pueden progresar a un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, choque séptico, así como falla orgánica múltiple. (7,17).

Los síntomas extrapulmonares que podemos encontrar son los síntomas gastrointestinales, siendo los más comunes, en un 40% de los casos, incluyendo vómito, diarrea y anorexia, de igual manera se presentan síntomas neurológicos como fatiga, somnolencia, eventos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos, en menor proporción encontramos afección cutánea en un 20% de pacientes, de las alteraciones más comunes son las lesiones acrales, el rash eritematoso maculopapular, las lesiones vesiculares, las lesiones urticantes, lesiones vasculares con livedo reticularis o necrosis y el eritema multiforme (17,18).

En estudios de imagen se aprecian radiopacidades parcheadas, con cambios intersticiales localizados predominantemente en la periferia del parénquima pulmonar, al progresar el proceso

infeccioso se pueden apreciar múltiples opacidades bilaterales en vidrio despulido, con o sin derrame pleural, evolucionando rápidamente a zonas de consolidación (7,17).

La gravedad de la enfermedad se puede clasificar de acuerdo a criterios clínicos y gasométricos, podemos clasificar una enfermedad leve cuando se presentan síntomas sin involucrar afección pulmonar en los estudios de imagen; la enfermedad moderada la encontramos cuando se presenta fiebre asociada a síntomas respiratorios y en estudios de imagen se presenta afección pulmonar caracterizada por opacidades parcheadas y afección intersticial; la enfermedad severa la diagnosticamos en caso de presentar disnea, una frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto, acompañado de alteraciones gasométricas como una saturación de oxígeno menor a 95%, además de un índice de Kirby o presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) menor a 300 mmHg, así como alteraciones en los estudios de imagen con afección multilobar o progresión de más del 50% de una afección pulmonar previa en menos de 48 horas, de igual forma podemos encontrar una calificación mayor a 2 puntos en la escala Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA), además de complicaciones como neumotórax o cualquiera que amerite ingreso hospitalario, por último, nos encontramos ante una enfermedad crítica cuando el paciente presenta falla respiratoria que requiere ventilación mecánica, choque séptico o falla orgánica múltiple (7,19).

Aproximadamente el 17 - 35% de los pacientes que se hospitalizan, requieren manejo por la unidad de cuidados intensivos, asociado a insuficiencia respiratoria hipoxémica, ameritando manejo avanzado de la vía aérea en un 29-90% de los casos. Dentro de las alteraciones orgánicas más comunes se encuentran la disfunción hepática en un 19%, las coagulopatías en un 10-25% de los casos, la lesión renal aguda en el 6% y el choque séptico en un 6% de los casos (7,19).

Es importante reconocer los factores de riesgo en combinación con la inmunopatología asociada con la gravedad de la enfermedad, esto con la finalidad de identificar pacientes con alto riesgo de complicaciones o mortalidad, y que requieran tratamiento prioritario para prevenir la progresión de la enfermedad. Los principales factores de riesgo asociados son la edad mayor a 59 años con un riesgo de presentar enfermedad severa y crítica del 19.8% y 49%, respectivamente, encontramos a la raza étnica como otro factor demográfico importante, los pacientes de raza negra y asiáticos tienen un mayor riesgo de mortalidad, comparado con etnias blancas, en cuanto a las etnias hispanas se asociaron con mayor riesgo de hospitalización pero no con enfermedad crítica o mortal. Entre las comorbilidades más importantes relacionadas a un

desenlace desfavorable se encuentran la hipertensión arterial, la cual se ha visto relacionada con un aumento de la prevalencia de hasta un 58% en pacientes que ameritaron ingreso a unidad de cuidados intensivos, la diabetes se ha relacionado con mayor riesgo de COVID-19 con datos de severidad y muerte con un odds ratio (OR) de 2.79 y 3.21, respectivamente, la obesidad se relaciona con un aumento en el riesgo de hospitalizaciones y enfermedad severa, principalmente en pacientes masculinos menores de 60 años con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 35%, además el IMC mayor a 40% se considera como factor de riesgo independiente asociado con mayor mortalidad. En pacientes menores de 50 años, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha asociado a un riesgo mayor de hospitalización y uso de ventilación mecánica; La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) se asocia a una enfermedad severa secundaria a la restricción en la ventilación, ya que la infección por SARS-CoV-2 se asocia a una exacerbación de la EPI preexistente. La enfermedad hepática crónica se asocia con un aumento del riesgo de infección asociado a alteraciones del sistema inmune, y estos pacientes son más susceptibles a desarrollar insuficiencia hepática asociada al proceso infeccioso o a descompensación de la patología previa, encontrándose un riesgo de 14-53% y del 2-11% respectivamente. La enfermedad renal crónica se asocia a un mayor riesgo de mortalidad comparado con pacientes sin esta patología previamente existente (20). Los trastornos neoplásicos se asocian con casos severos como síndrome de distrés respiratorio agudo con un 17.3 a 28.6% de riesgo, a sepsis y lesión miocárdica con un 15.4% de probabilidad, además de tromboticos como la embolia pulmonar con un riesgo de 7.1%. La incidencia de infección por SARSCoV2 en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en manejo antirretroviral es solamente del 2%, y en caso de presentarse, se asocian a un mayor riesgo de presentar casos severos, lo cual está asociado a la carga viral, así como niveles de CD4, ya que pacientes que presentan enfermedad leve, se encuentra con carga viral suprimida, así como CD4 mayor de 200, lo que también se asocia a una tasa más alta de recuperación (20,21).

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, sin embargo, existen diferentes pruebas de laboratorio y gabinete que se pueden utilizar, tal es el caso de la prueba de antígenos, presentando una sensibilidad y especificidad del 80-97% en la primer semana de la enfermedad cuando las cargas virales son elevadas, es útil cuando se necesite optar por decisiones rápidas de manejo, aislamiento, selección de pacientes para realizar pruebas adicionales de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o en caso de brotes (22,23).

De igual manera encontramos las pruebas de anticuerpos para identificar inmunoglobulina G e inmunoglobulina M (IgG/IgM), cuentan con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 72%, principalmente después de la primera o segunda semana de inicio de síntomas (24,25).

Contamos con pruebas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos por PCR en tiempo real, es considerado el gold estándar para diagnóstico de infección por SARSCoV 2 con una sensibilidad del 97% en los primeros 7 días de inicio de los síntomas, además es posible utilizar estudios de imagen como la tomografía computarizada de tórax, que cuenta con una sensibilidad y especificidad de 43.8 y 95.3% respectivamente, al presentar alteraciones típicas, asociado con sintomatología típica de COVID-19, pueden hacer el diagnóstico (24,25).

Se han desarrollado escalas de predicción de riesgo en pacientes hospitalizados, las cuales incluyen variables consideradas como factores de riesgo para presentar enfermedad grave, como son los síntomas al inicio de la hospitalización, la afección pulmonar valorada en estudios de imagen, así como la historia clínica en donde se engloban variables demográficas como la edad, sexo, exposiciones, tabaquismo, comorbilidades asociadas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades tromboembólicas, hipertensión, enfermedades coronarias, hepáticas, cáncer, enfermedad renal, inmunodeficiencias y embarazo), así como alteraciones en exámenes de laboratorio. Se establecieron diferentes escalas como la Critical Illness Risk Score (COVID-GRAM) y la National Early Warning Score (NEWS) 2, las cuales cuentan con una sensibilidad del 100% al 86% de establecer el riesgo de progresión a una enfermedad crítica (26,27), de igual manera se creó el índice Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) que estima de forma personalizada la mortalidad a 30 días posterior a una infección por COVID-19, las cuales son estratificadas por edad, reportando una estimación general de mortalidad del 9% en personas de 60 a 64 años de edad, con una discriminación del riesgo de un 4-21% de acuerdo a sexo y enfermedades asociadas, siendo más relevante en pacientes de 60 a 74 años de edad (28).

Jing et al en su estudio “Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARSCoV2 infected patients” realizado en The Wuhan Union Hospital durante el periodo del 5 al 24 de Enero 2020, donde participaron 40 pacientes confirmados con COVID-19, en un estudio retrospectivo unicéntrico, sobre la cinética celular, comparando pacientes con enfermedad leve y con enfermedad grave, la cual fue definida como la presencia de disnea, frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno menor del 93% o una PaO₂/FiO₂ menor de 300 mmHg; se encontraron variaciones celulares como leucocitosis de predominio neutrofílico, más acentuado en pacientes con

enfermedad grave, además de linfopenia, la cual se acentúa a partir del día 4 a 6 de la enfermedad con un aumento gradual a partir del día 7 al 15 y llegando a niveles similares a los de un paciente con enfermedad leve a partir del día 16. El aumento de interleucinas séricas como la IL-2, IL-7, IL-19, TNF-a e IFN-g presentaron variaciones a lo largo de la evolución del proceso infeccioso, alcanzando niveles máximos en suero a partir del día 3 al 6 después del inicio de la enfermedad con una reducción gradual a partir del día 16, excepto de la IL-6 e IL-10, las cuáles mantienen un aumento sostenido en pacientes graves. Los pacientes graves sobrevivientes del estudio presentaron esta variación en linfocitos con tendencia al aumento posterior a la segunda semana, lo que puede asociarse con un pronóstico favorable así como una relación inversa con interleucinas proinflamatorias, por lo que el curso de restauración de niveles de linfocitos se asocian a la disminución de niveles séricos de IL-2, IL-6, IL-10, TNF-a e IFN-g, lo que se asocia a una disminución de respuesta inflamatoria (29).

Tomando en cuenta los marcadores inflamatorios de que se asocian a mal pronóstico en ésta patología así como la importancia que han tomado los linfocitos y neutrófilos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por SARS-COV2, se pretende establecer una relación respecto a su aumento o persistencia a lo largo de la evolución clínica como factor de buen pronóstico.

Justificación

En la actualidad existe una escasa cantidad de estudios que establezcan parámetros cuantificables de forma sencilla, de bajo costo y reproducibles en cualquier medio hospitalario que apoye un buen pronóstico y evolución clínica favorable de acuerdo al tratamiento establecido, Se pretende establecer una relación respecto al aumento o persistencia de los linfocitos a lo largo de evolución clínica de pacientes con neumonía por SARS-CoV2 como factor de buen pronóstico, debido a que a partir del inicio de la pandemia por SARS-CoV2, los estudios relacionados con la patología se centraron en la creación de escalas de clasificación de gravedad e índices predictores de gravedad y mortalidad de la enfermedad.

Pregunta de investigación

¿Existe alguna relación entre el aumento de los linfocitos séricos durante la segunda semana de evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 hospitalizados en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” como factor de buen pronóstico asociado a una menor mortalidad y menor uso de ventilación mecánica invasiva?

Objetivo

Objetivo general:

Evaluar el aumento de linfocitos séricos durante la segunda semana de evolución clínica como marcador de buen pronóstico para menor mortalidad y uso de ventilación mecánica invasiva en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 hospitalizados en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Objetivos específicos:

- Cuantificar el nivel de linfocitos séricos al ingreso hospitalario por diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2.
- Comparar los niveles de linfocitos séricos durante la segunda semana de evolución clínica de neumonía por SARS-CoV2.
- Relacionar el aumento de linfocitos séricos durante la segunda semana de evolución clínica con el requerimiento de menos días de ventilación mecánica o no ameritar el uso de ventilación mecánica invasiva.
- Relacionar el aumento o persistencia de niveles de linfocitos séricos con menor mortalidad.

Variables

<i>Variable</i>	<i>Tipo</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Escala de medición</i>
Edad	Cuantitativa discreta	Número de años cumplidos por el paciente	Determinación de años transcurridos desde la fecha de nacimiento	Las variables a estudiar se tomarán del expediente clínico de cada paciente.
Género	Cualitativa Nominal	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo	Femenino Masculino	Las variables a estudiar se tomarán del expediente clínico de cada paciente.
Cuantificación de linfocitos séricos	Independiente Cualitativa ordinal	Célula originada en el tejido linfóide o la médula ósea y formada por un núcleo único, grande, rodeado de escaso citoplasma. Interviene muy activamente en la reacción inmunitaria.	0 Persistencia 1 Disminución 2 Aumento Determinación de la cuantificación de linfocitos en sangre mediante estudios de laboratorio. Valorar aumento de más del 10% , disminución del 10% o persistencia con respecto a laboratorios de ingreso a lo largo de la evolución clínica	Las variables a estudiar se tomarán del expediente clínico de cada paciente.
Tiempo de evolución	Cuantitativa discreta	Número de días o semanas que lleva el curso clínico de la enfermedad en el paciente.	<2 semanas >2 semanas Determinación a partir de la fecha de diagnóstico de la enfermedad	Las variables a estudiar se tomarán del expediente clínico de cada paciente.
Uso de ventilación mecánica no invasiva	Dependiente	Uso de soporte respiratorio administrado a través de una máscara facial, máscara nasal o un casco.	0 No 1 Sí	Las variables a estudiar se tomarán del expediente clínico de cada paciente.

Uso de ventilación mecánica invasiva	Dependiente	Colocación de una cánula o tubo en la tráquea del paciente a través del cual se ventila con ayuda de un respirador suministrando una mezcla de aire con diferentes proporciones de oxígeno.	0 No 1 Sí	Las variables a estudiar se tomarán del expediente clínico de cada paciente.
Defunción	Dependiente	Desaparición permanente de signos vitales.	0 No 1 Sí	Las variables a estudiar se tomarán del expediente clínico de cada paciente.

Hipótesis

Hipótesis alterna:

La persistencia o el aumento de niveles de linfocitos séricos medidos durante la segunda semana de evolución clínica es un marcador de buen pronóstico, relacionado con menor mortalidad y menor uso de ventilación mecánica invasiva en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 hospitalizados en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Hipótesis nula:

La persistencia o aumento de linfocitos séricos en la segunda semana de evolución clínica no es un marcador de buen pronóstico con una menor mortalidad y menor uso de ventilación mecánica invasiva en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 hospitalizados en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Material y métodos:

Universo de trabajo: Expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 hospitalizados durante el periodo del 1 de Marzo 2020 al 30 de Septiembre 2020 en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”

Lugar: UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Tipo de estudio: Se realizó un estudio de tipo transversal observacional unicéntrico.

Procedimientos:

1. Se obtuvo una muestra de 151 expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 hospitalizados durante el período del 1 de Marzo del 2020 al 30 de Septiembre del 2020 en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”.
2. Se creó una base de datos en Excel donde se registraron las variables previamente establecidas.
3. Se realizó un análisis estadístico descriptivo mediante la medición de las medidas de tendencia central y de dispersión.
4. Se realizaron gráficas con los resultados.

Criterios de inclusión:

- Expedientes clínicos de pacientes hospitalizados durante el periodo del 1 de Marzo 2020 al 30 de Septiembre 2020 en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”, que cuenten con prueba positiva de antígenos o PCR para SARSCoV2, conteo total de linfocitos al ingreso y durante la segunda semana de inicio del cuadro clínico,
- Expedientes de pacientes de género indistinto.
- Expedientes de pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Expediente de pacientes con antecedente de enfermedad hematológica y oncológica

Criterios de eliminación:

- Expedientes de pacientes que no cuentan con resultados de biometría hemática completa al ingreso a hospitalización.
- Expedientes de pacientes que no cuentan con resultados de laboratorios de control después de la segunda semana de inicio del cuadro clínico.
- Expedientes clínicos incompletos de pacientes.

Muestra: La técnica muestral a utilizar fue de tipo aleatorio simple, se tomó en cuenta un tamaño del universo de 151 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” con diagnóstico de neumonía por SARSCoV2 durante el periodo del 1 de Marzo al 30 de Septiembre 2020.

Instrumento de recolección: Se realizó una base de datos donde se registraron las siguientes variables: folio identificador numero al azar del 1 al 151, edad en años, sexo, prueba de antígenos para SARSCoV2, prueba positiva para SARS-CoV2, cuantificación de linfocitos séricos, tiempo de evolución, uso de ventilación mecánica no invasiva, uso de ventilación mecánica invasiva, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar y mortalidad.

Análisis estadístico: Los datos recolectados en esta investigación fueron capturados en una base de datos en el programa Excel, para posteriormente ser analizados para realizar un análisis estadístico descriptivo, se midieron las medidas de tendencia central y de dispersión, como las medias, medianas y porcentajes, de acuerdo con la distribución de las variables se determinó la desviación estándar o los rangos intercuantilares, se utilizó la correlación Pearson. Se utilizó la diferencia de medias para el contraste de hipótesis para variables cuantitativas continuas, se usó chi cuadrada para variables cualitativas dicotómicas, además se realizó un análisis multivariado mediante riesgos proporcionales de Cox, posteriormente se realizaron gráficos con la información correspondiente a los resultados.

Aspectos éticos

El presente protocolo se apega a las normas éticas del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se ajusta a los principios básicos de la Declaración de Helsinki adoptada por la Asamblea Médica

Mundial llevada a cabo en el mes de junio de 1964 en Helsinki, Finlandia y a sus diversas actualizaciones, por lo que de acuerdo con el principio básico número 6, se garantizará, en todo momento, la confidencialidad de los datos de los pacientes cuyos expedientes serán revisados, manteniéndose en el anonimato mediante el uso de folios numéricos para la identificación del paciente.

Al tratarse de un estudio clínico descriptivo y retrospectivo, con información que fue obtenida mediante la revisión de expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de selección, lo cual de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, no implica riesgo para los pacientes, clasificando como “Categoría 1: Investigación Sin Riesgo”, y cumpliendo con los principios éticos vigentes, con la protección de datos personales, además de la declaración de conflictos de intereses, por lo que con previa autorización por el Comité Local de Ética en Investigación se autorizó no incluir carta de consentimiento informado.

Beneficios: De acuerdo con la naturaleza del estudio, los pacientes no obtendrán un beneficio directo, sin embargo, contribuirá al aporte de información a la literatura médica.

Riesgos: No existe ningún riesgo para los pacientes.

Balance riesgo beneficio: Al no existir riesgo para el paciente durante la realización del estudio, ya que se realiza solo revisión de expedientes clínicos y reporte de estudios de laboratorio, se considera que se tendrá un beneficio a futuro para el personal médico y el instituto, ya que al comprobarse la hipótesis, el uso de la cuantificación de linfocitos séricos como marcador de buen pronóstico para infección por SARSCoV 2, podría traducirse como una prueba de fácil acceso, reproducible y de bajo costo, que se encuentra dentro de los estudios básicos realizados en los centros de primer, segundo y tercer nivel de salud, así disminuyendo los costos que implicaría el realizar estudios adicionales.

Los investigadores no cuentan con ningún conflicto de interés para la realización del presente estudio.

Cronograma de actividades

Actividades	Abril 2021				Mayo 2021				Junio 2021				Julio 2021				Agosto 2021				Septiembre 2021				Octubre 2021				Noviembre 2021				Diciembre 2021				Enero 2022				Febrero 2022				Marzo 2022			
	Semana																																															
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Elección del tema	R	R																																														
Marco teórico		R	R	R	R																																											
Justificación					R	R	R	R	R																																							
Planteamiento del problema									R	R																																						
Establecimiento de objetivos										R	R	R																																				
Revisión y corrección de protocolo											R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R										
Autorización del protocolo																																												R				
Recolección de datos																																												R				
Análisis de datos																																												R				
Reporte final																																												R				
Publicación de resultados																																												R				

R: Realizado
P: Pendiente

Resultados

En este estudio se analizaron un total de 151 expedientes de pacientes hospitalizados en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV 2 de los cuales solo 123 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión previamente designados para el estudio. De los cuales, el 58% corresponden al sexo masculino con una media de edad de 64.91, con una desviación estándar de ± 13.23 con una edad mínima de 25 años y una edad máxima de 94 años.

Durante el estudio, se analizó la incidencia de mortalidad encontrando que el 55% de los pacientes fallecieron durante su estancia intrahospitalaria, teniendo un 45% de altas por mejoría.

Se analizó la relación entre el índice de masa corporal y el desenlace del paciente, observando una prevaletió de sobrepeso tanto en los pacientes que fallecieron como en los que no, encontrando una media de índice de masa corporal para el grupo de los pacientes que egresaron satisfactoriamente de 28.74, con una desviación estándar de ± 5.58 con un índice de masa corporal mínimo de 21.09 años y un índice de masa corporal máximo de 41, de igual manera para los pacientes que fallecieron se encontró una media de 28.29, con una desviación estándar de ± 5.41 con un índice de masa corporal mínimo de 26.40 años y un índice de masa corporal máximo de 30.18, sin embargo, no se calculó una diferencia significativa encontrando una $p=36$.

En relación a las enfermedades concomitantes, se puede observar que las enfermedades crónico degenerativas como la hipertensión arterial crónica, así como la diabetes mellitus tipo 2, son las más frecuentes en los pacientes estudiados, sin embargo no se encuentra una diferencia significativa entre presentar alguna de estas patología y un mayor índice de defunción, tras el análisis mediante el estadístico χ^2 , evidenciando que en los pacientes con hipertensión arterial sistémica se encontró una significancia de 0.98 y de 0.64 para diabetes mellitus tipo 2, traduciendo que no se encuentra relación entre el presentar una enfermedad crónico degenerativa y el desenlace del paciente.

En relación a la saturación de oxígeno presentada por los paciente, se observa una diferencia significativa entre los pacientes que fallecieron con una media de 71.81%, con una desviación estándar de ± 20.96 , con una saturación de oxígeno mínima de 70% y una saturación de oxígeno máxima de 100%, a diferencia de los pacientes que egresaron satisfactoriamente con una media de 79.39%, con una desviación estándar de ± 23.10 , con una saturación de oxígeno mínima de

73% y una saturación de oxígeno máxima de 100%, presentando una diferencia significativa de $p=0.032$. (ver tabla 1).

Tabla 1. Relación entre la saturación de oxígeno y su desenlace (alta por mejoría o fallecimiento).					
SaO2 por grupo	Media	Desviación estándar	Mínima	Máxima	p
Alta por mejoría	79.39	23.10	73	100	0.032*
Fallecidos	71.81	20.96	70	100	

*Prueba de medias (t de student).

Se estudió la relación entre la suplementación con oxígeno o no, en los pacientes estudiados, encontrando que el 89% de los pacientes que egresaron satisfactoriamente requirieron de oxígeno suplementario y en el caso de los pacientes que fallecieron, el 96% de los mismos requirieron del uso de oxígeno suplementario, sin embargo, no se observó una diferencia en el desenlace con una $p=0.8$.

Se analizaron los diferentes tratamientos con oxigenoterapia, encontrando que el 57.01% de los pacientes que fallecieron, requirieron del uso de algún tipo de oxígeno suplementario, de los cuales, 40 de los pacientes ameritaron ventilación invasiva. (Ver tabla 2).

Diferencia entre linfocitos al inicio y a los 10 días en pacientes que fallecieron, se observa una mediana de 0.285, intercuartil 25 de -0.575 y un intercuartil 75 de 0, con una mínima de -1.4 y máxima de 0.3. (ver figura 1).

Diferencia entre linfocitos al inicio y a los 10 días en pacientes que egresaron satisfactoriamente, se observa una mediana de 0.28, intercuartil 25 de -0.15 y un intercuartil 75 de 0.67, con una mínima de -0.53 y máxima de 1.09. (ver figura 2).

Tabla 2. Datos sociodemográficos, características clínicas, intervenciones en pacientes con COVID 19.

Variables	Todos los pacientes		Sobrevivieron (n=)		Murieron (n=)		P
	n	%	n	%	n	%	
Sexo masculino	71	58	28	39.4	43	60.5	
Sexo femenino	52	46	27	51.9	25	48.07	
Enfermedad metabólica o renal	63	51.2	27	42.8	36	57.1	0.62
Diabetes mellitus tipo 2	56	45.5	24	42.8	32	57.1	0.64
Enfermedad renal crónica sin diálisis	4	3.2	1	25	3	75	0.79
Enfermedad renal crónica con diálisis	5	4	3	60	2	40	0.24
Enfermedad respiratoria	6	4.8	2	33.3	4	66.6	0.71
Asma	1	0.81	0	0	1	100	0.81
Hipertensión arterial crónica	76	61.7	28	36.8	48	63.1	0.98
Oxígeno suplementario	114	92.6	49	42.9	65	57.01	0.08
Puntas nasales	42	34.1	34	80.9	8	19.04	0.00
Mascarilla venturi	81	65.8	21	25.9	60	74.07	0.00
Cánula nasal de alto flujo	0	0	0	0	0	0	-
Ventilación no invasiva	1	0.81	1	100	0	0	0.00

Ventilación invasiva	44	35.7	4	9.09	40	90.9	0.00
----------------------	----	------	---	------	----	------	------

Figura 1. Diferencia entre linfocitos al inicio y a los 10 días en pacientes que fallecieron. Se observa la diferencia entre los linfocitos al inicio de la enfermedad y a los 10 días de la misma entre los pacientes que fallecieron.

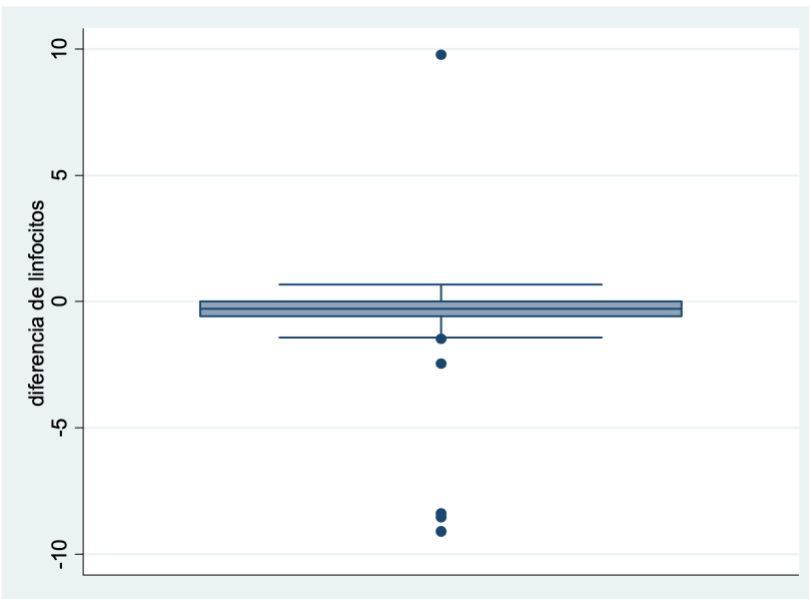
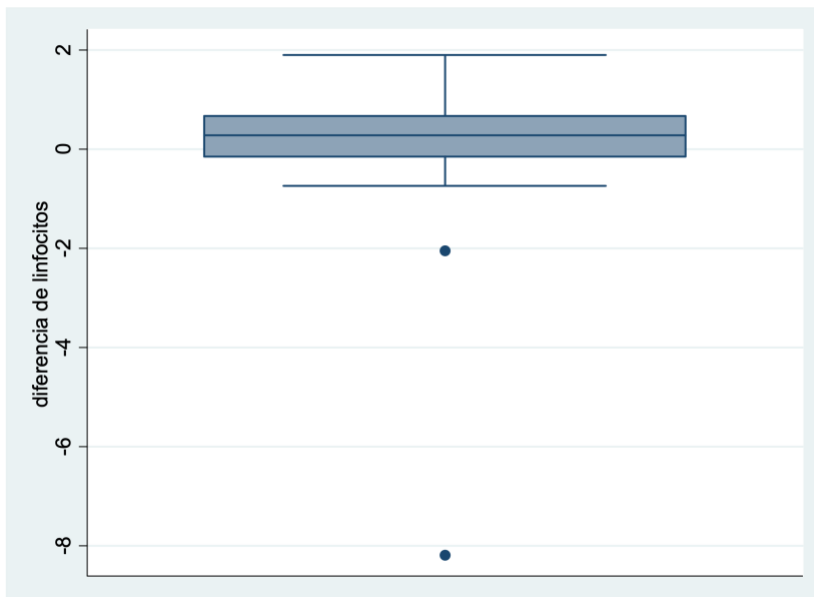


Figura 2. Diferencia entre linfocitos al inicio y a los 10 días en pacientes que egresaron satisfactoriamente.



Presencia de linfocitos al inicio de la enfermedad en pacientes que fallecieron. se muestran la cuenta de linfocitos al inicio de la enfermedad, encontrados en los pacientes que fallecieron, observándose una mediana de 0.77, con un intercuartil 25 de 0.53 y un intercuartil 75 de 1.17, con una mínima de -0.35 y máxima de 1.94. (ver figura 3).

Figura 3. Presencia de linfocitos al inicio de la enfermedad en pacientes que fallecieron.

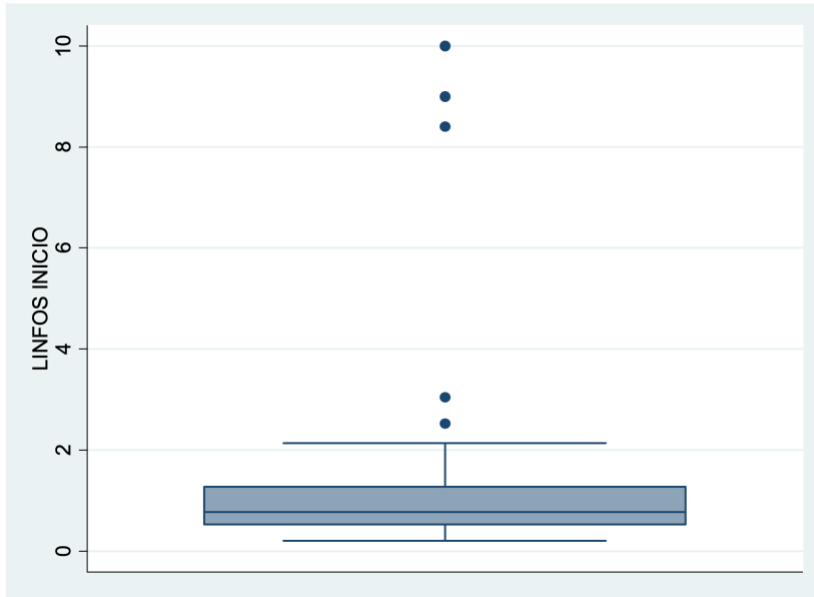
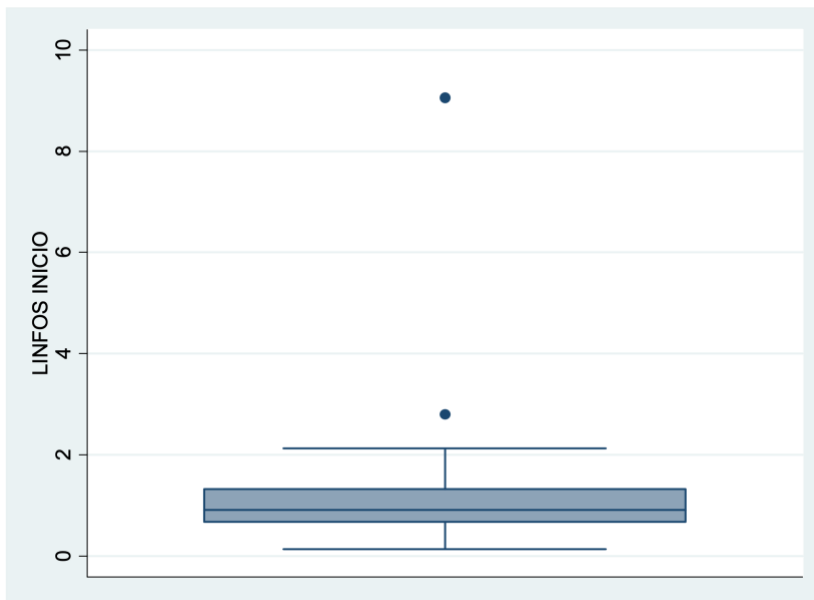


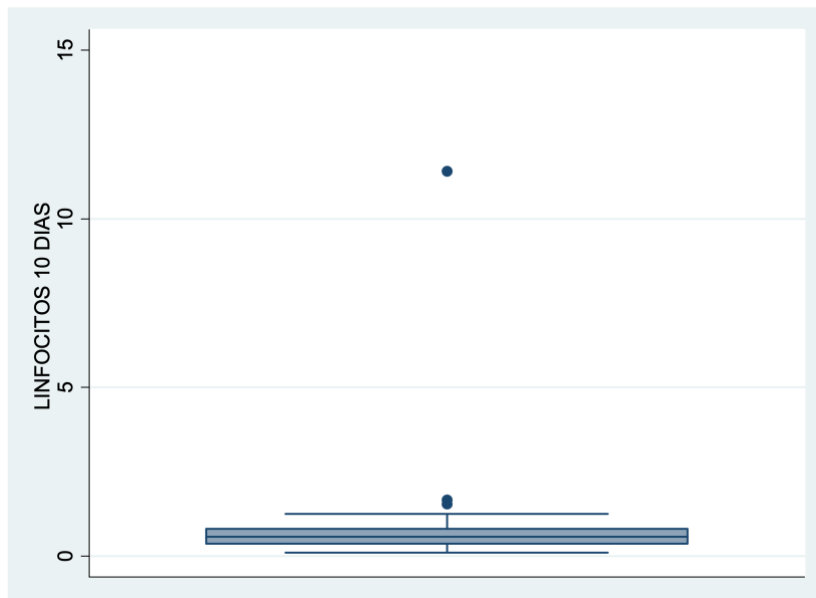
Figura 4. Presencia de linfocitos al inicio de la enfermedad en pacientes que egresaron.



Presencia de linfocitos al inicio de la enfermedad en pacientes que egresaron, se observa una mediana de 0.91, con intercuartil 25 de 0.66 y un intercuartil 75 de 1.32, con mínima de 0.4 y máxima de 1.86. (ver figura 4).

Presencia de linfocitos a los 10 días de la enfermedad en pacientes que fallecieron, se observa una mediana de 0.57, intercuartil 25 de 0.35 y un intercuartil 75 de 0.8, con una mínima de -0.23 y máxima de 1.07. (ver figura 5).

Figura 5. Presencia de linfocitos a los 10 días de la enfermedad en pacientes que fallecieron.



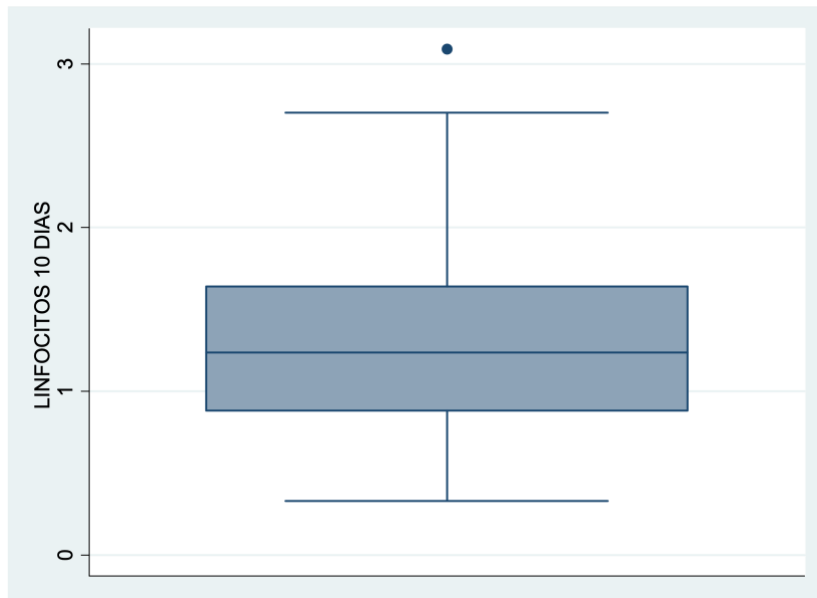
Presencia de linfocitos a los 10 días de la enfermedad en pacientes que egresaron, se observa una mediana de 1.235, con un intercuartil 25 de 0.88 y un intercuartil 75 de 1.64, con una mínima de 0.64 y máxima de 2.26. (ver figura 6).

Se realizó una razón de momios para determinar si la ventilación mecánica es un factor de riesgo asociado a la mortalidad, el cual se calculó un OR= 4.63, con un intervalo de confianza de 1.88 a 11.92 y una $p = 0.0002$, siendo una asociación positiva significativa, concluyendo el uso de la ventilación mecánica como signo de mal pronóstico en 4.6 veces más posibilidades de fallecer, que los pacientes que no ameritaron la ventilación.

De igual manera, se determinó mediante una razón de momios si el no uso de ventilación mecánica es un factor de buen pronóstico asociado a la supervivencia, el cual se calculó un OR= 4.6, con un intervalo de confianza de 1.88 a 11.92 y una $p = 0.0002$, siendo una asociación positiva significativa, concluyendo que el no uso de la ventilación mecánica como signo de buen

pronóstico en 4.6 veces más posibilidades de sobrevivir, que los pacientes que ameritaron la ventilación.

Figura 6. Presencia de linfocitos a los 10 días de la enfermedad en pacientes que egresaron.



Se analizó si la disminución de los linfocitos durante la enfermedad es un factor de riesgo asociado a la mortalidad, el cual se calculó un OR= 5.50, con un intervalo de confianza de 2.29 a 13.33 y una $p = 0.000$, siendo una asociación positiva significativa, concluyendo en la disminución de los linfocitos como signo de mal pronóstico en 5 veces más posibilidades de fallecer que los que no presentaron esta disminución.

Se determinó OR para valorar si el aumento de los linfocitos durante la enfermedad es un factor de buen pronóstico asociado a la supervivencia, el cual se calculó un OR= 5.50, con un intervalo de confianza de 2.29 a 13.33 y una $p = 0.000$, siendo una asociación positiva significativa, concluyendo en el aumento de los linfocitos como signo de buen pronóstico en 5.5 veces más posibilidades de sobrevivir que los que no presentaron este aumento.

Se realizó una regresión logística encontrando un aumento de linfocitos a las 2 semanas de inicio de síntomas de COVID 19, se asoció con una menor mortalidad con un OR 0.239, con un intervalo de confianza de 0.091 a 0.624. Los pacientes que fueron sometidos a ventilación mecánica invasiva tuvieron un aumento de la mortalidad, independientemente del incremento o persistencia de linfocitos con un OR 19.341 y un intervalo de confianza de 5.897 a 63.434, (ver tabla 3), con lo que se concluye que pacientes con un aumento de linfocitos a los 10 días de

inicio de COVID 19 tuvieron menor mortalidad, sin embargo, los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva tuvieron mayor mortalidad independientemente del aumento de linfocitos.

Tabla 3. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADA ENTRE EL INCREMENTO DE LINFOCITOS Y NECESIDAD DE VENTILACIÓN MECÁNICA (VMI)

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Aumento de linfocitos	-1.433	.491	8.522	1	.004	.239	.091	.624
VMI	2.962	.606	23.894	1	.000	19.341	5.897	63.434

Discusión

En nuestro estudio realizado en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, se recabó información proveniente de los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV 2, tomando en cuenta un total de 151 expedientes, sin embargo, al aplicar los criterios de inclusión se obtuvo una muestra de 123 expedientes clínicos, excluyendo 4 expedientes de pacientes menores de 18 años, así como 16 expedientes que no contaban con laboratorios de ingreso completos, de igualmente se excluyeron 8 expedientes de pacientes que no contaban con prueba positiva para SARS-CoV2.

En cuanto al genero, se encontró que un 58% de los pacientes afectados por el SARS-Cov 2 fueron del sexo masculino, esta diferencia entre sexos, es también reportada en el estudio realizado por Tharu et al, en donde se encontró una asociación reportando más hombres hospitalizados e ingresados a la unidad de cuidados intensivos, cuando se comparó con el número de mujeres en la misma situación (29). Dentro de todos los pacientes hospitalizados, se encontró que dentro de las principales comorbilidades presentes en nuestros pacientes, destaca el sobrepeso, tanto en pacientes que fallecieron como en los que fueron egresados por mejoría, reportando una media de IMC para cada grupo de 28.29 y 28.74, respectivamente, de igual manera se encontró que un total de 76 pacientes contaban con el diagnóstico de hipertensión arterial crónica, de los cuales 48 pacientes fallecieron, en cuanto a la diabetes mellitus, nos encontramos con un total de 56 pacientes, con una mortalidad del 57.1%, en el grupo de pacientes con enfermedad renal crónica se encontraron 9 de ellos, reportando una mortalidad del 55.5%, concluyendo que el ser portador de una enfermedad crónico degenerativa, es considerado como un factor de riesgo para presentar mayores complicaciones, así como enfermedad severa, tal como lo descrito por Galo Ydong y Castel AD en sus estudios “Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review” y “SARS-COV-2 and HIV: Epidemiology, treatment, and lessons learned from HIV” (19, 20). En el estudio “Características y mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19 y ventilación mecánica” realizado por Pablo Alvarez et al, en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, reportaron datos compatibles con los encontrados en el presente estudio, donde el sexo mas afectado fue el sexo masculino, y dentro de las comorbilidades asociadas, también se encontró que las más prevalentes en orden descendente fueron la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial sistémica, así como la enfermedad renal crónica (30).

En nuestro estudio, se encontró que 114 de los pacientes hospitalizados ameritaron oxigenoterapia mediante distintos dispositivos, se observó que 42 pacientes utilizaron puntas nasales de inicio, de los cuales 11 pacientes progresaron al uso de mascarilla Venturi, 4 de ellos amerizaron ventilación mecánica invasiva y 1 paciente escaló a ventilación mecánica no invasiva; por otro lado, en total 70 pacientes ameritaron el uso de mascarilla Venturi desde el inicio, con una progresión de 41 pacientes a ventilación mecánica invasiva; de acuerdo a los expedientes, solamente 4 pacientes ameritaron ventilación mecánica invasiva desde el ingreso, reportando un total de 44 pacientes bajo ventilación mecánica invasiva de los cuales, el 90.9% de los pacientes fallecieron.

Se encontró una relación entre el aumento de linfocitos séricos a las 2 semanas de inicio de síntomas de COVID 19, con una menor mortalidad. Por otro lado, los pacientes que fueron sometidos a ventilación mecánica invasiva tuvieron un aumento de la mortalidad, independientemente del incremento o persistencia de linfocitos, con lo que se concluye que pacientes con un aumento de linfocitos a los 10 días de inicio de COVID 19, tuvieron menor mortalidad, sin embargo, los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva tuvieron mayor mortalidad independientemente del aumento de linfocitos, rechazándose la hipótesis nula propuesta en este proyecto de investigación.

Dentro de las limitantes presentes en el estudio se encuentra la falta de organización de expediente clínico, lo cual dificulta la recolección de datos. Al haber disponible, una cantidad escasa de estudios relacionados con factores de buen pronóstico en pacientes con neumonía por SARS-CoV 2, sería ideal realizar un estudio retrospectivo con una mayor cantidad de pacientes, para correlacionar los hallazgos de nuestro estudio.

Dentro de las fortalezas para este estudio, encontramos que se contó con el apoyo del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” para la obtención de la información de los expedientes de los pacientes hospitalizados, y al ser un hospital de tercer nivel, todos los pacientes contaban con todos los estudios necesarios para poder realizar el análisis de este estudio, así como comparar los resultados con los diferentes tipos de ventilación con los que se cuenta en un servicio de tercer nivel.

Este estudio se enfoca en identificar un marcador de buen pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID19, cuál sea fiable, reproducible y factible aplicar en los distintos niveles de atención de salud pública, el cual sea de utilidad para valorar pacientes potencialmente recuperables, independientemente de las comorbilidades que estos presenten, así como contribuir al aporte de

información a la literatura médica, ya que actualmente no se cuentan con estudios que se enfoquen en dichos marcadores.

Conclusión

Aumento de los linfocitos a las dos semanas del inicio de los síntomas pueden considerarse como un marcador de buen pronóstico con una menor mortalidad, sin embargo, en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva tuvieron mayor mortalidad independientemente del aumento de linfocitos.

Referencias bibliográficas

1. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2020 Dec 23;26(1).
2. Velázquez-Silva RI. Historia de las infecciones por coronavirus y epidemiología de la infección por SARS-CoV-2. *Revista Mexicana de Trasplantes*. 2020;9(S2):149–59.
3. (No Title) [Internet]. [cited 2021 May 29]. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/602940/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.12.29.pdf
4. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2020. p. 363–74.
5. Masood N, Malik SS, Raja MN, Mubarik S, Yu C. Unraveling the Epidemiology, Geographical Distribution, and Genomic Evolution of Potentially Lethal Coronaviruses (SARS, MERS, and SARS CoV-2). Vol. 10, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
6. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine*. 2020 May 5;172(9):577–82.
7. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 782–93.
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1824–36.
9. Wehbe Z, Hammoud SH, Yassine HM, Fardoun M, El-Yazbi AF, Eid AH. Molecular and Biological Mechanisms Underlying Gender Differences in COVID-19 Severity and Mortality. *Frontiers in Immunology*. 2021 May 7;12.

10. Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03053-1>
11. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 May 1;130(5):2620–9.
12. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in covid-19 pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(11):1762–9.
13. Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang ZK, Zhao R, Liu SY, et al. T-Cell Subset Counts in Peripheral Blood Can Be Used as Discriminatory Biomarkers for Diagnosis and Severity Prediction of Coronavirus Disease 2019. *Journal of Infectious Diseases*. 2020 Jun 29;222(2):198–202.
14. Kichloo A, Dettloff K, Aljadah M, Albosta M, Jamal S, Singh J, et al. COVID-19 and Hypercoagulability: A Review. Vol. 26, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. SAGE Publications Inc.; 2020.
15. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, Asadian F, et al. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Vol. 258, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2020.
16. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. Vol. 23, *Journal of Gene Medicine*. Blackwell Publishing Inc.; 2021.
17. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. Vol. 21, *American Journal of Clinical Dermatology*. Adis; 2020. p. 627–39.
18. Shi Y, Wang G, Cai X peng, Deng J wen, Zheng L, Zhu H hong, et al. An overview of COVID-19. Vol. 21, *Journal of Zhejiang University: Science B*. Zhejiang University Press; 2020. p. 343–60.

19. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, KursatAzkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Vol. 76, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 428–55.
20. Castel AD, Wilbourn B, Magnus M, Greenberg AE. SARS-COV-2 and HIV: Epidemiology, treatment, and lessons learned from HIV. AIDS Reviews. 2020 Jul 1;22(3):133–42.
21. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance-2.
22. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. Vol. 174, Biosensors and Bioelectronics. Elsevier Ltd; 2021.
23. Riccò M, Ferraro P, Gualerzi G, Ranzieri S, Henry BM, Said Y ben, et al. Point-of-Care Diagnostic Tests for Detecting SARS-CoV-2 Antibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data. Journal of Clinical Medicine. 2020 May 18;9(5):1515.
24. Bwire GM, Majigo M v., Njiro BJ, Mawazo A. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis. Vol. 93, Journal of Medical Virology. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 719–25.
25. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. JAMA Internal Medicine. 2020 Aug 1;180(8):1081–9.
26. Socio GV, Gidari A, Sicari F, Palumbo M, Francisci D. National Early Warning Score 2 (NEWS2) better predicts critical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) illness than COVID-GRAM, a multi-centre study. Infection. 2021;
27. King JT, Yoon JS, Rentsch CT, Tate JP, Park LS, Kidwai-Khan F, et al. Development and validation of a 30-day mortality index based on pre-existing medical administrative data from 13,323 COVID-19 patients: The Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) Index. PLoS ONE. 2020 Nov 1;15(11 November).
28. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. EBioMedicine. 2020 May 1;55.

29. Tharu T, Christopher C, Aleksander G, et al. Are sex disparities in COVID-19 a predictable outcome of failing men's health provision?. *Nature Reviews Urology*. 2021 November 19;47-63
1. Álvarez-Maldonado P, Hernández-Ríos G, Ambríz-Mondragón JC, Gordillo-Mena JA, Morales-Serrano DF, Reding-Bernal A, et al. Características y mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19 y ventilación mecánica. *Gaceta de México*. 2021 Feb 25;157(1).

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

Folio identificador	Numero asignado al azar en orden ascendente
Edad	Años cumplidos
Género	Femenino Masculino
Cuantificación de linfocitos séricos	0 Persistencia 1 Disminución 2 Aumento
Tiempo de evolución	<2 semanas >2 semanas
Uso de ventilación mecánica no invasiva	0 No 1 Sí <2 semanas >2 semanas
Uso de ventilación mecánica invasiva	0 No 1 Sí <2 semanas >2 semanas
Defunción	0 No 1 Sí