



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina
UMAE Hospital de Especialidades de Puebla

Centro Médico Nacional Gral. De Div. "Manuel Ávila Camacho"

**“UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS NIVELES DE LINFOPENIA MÁXIMA EN LA
SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON COVID-19 EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS”.**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en:
Medicina del Enfermo en Estado Crítico



Presenta:
Dr. Roberto Josafath Dueñas Alonzo
IMSS

Directores:
Dr. Arturo García Galicia
Dr. Norma Lorena Nieto Flores

REGISTRO NACIONAL R-2021-2101-088
Febrero 2022

HOJA DE DICTAMEN APROBADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Lunes, 30 de agosto de 2021**

M.C. Arturo García Galicia

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Utilidad pronóstica de los niveles de linfopenia en la mortalidad de pacientes con COVID 19 en la Unidad de Cuidados Intensivos** 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-2021-2101-088

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. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Impreso

IMSS

SECRETARÍA Y SUBSECRETARÍA

DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Lunes, 30 de agosto de 2021

M.C. Arturo García Galicia

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Utilidad pronóstica de los niveles de linfopenia en la mortalidad de pacientes con COVID 19 en la Unidad de Cuidados Intensivos** 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-2021-2101-088

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. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimio

IMSS

SECRETARÍA Y SUBDIRECCIÓN SECRETARÍA

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN



GOBIERNO DE
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A

11 de febrero del 2022

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dr. Arturo García Galicia
Dra. Norma Lorena Nieto Flores

DE LA TESIS TITULADA:

Utilidad Pronóstica de los niveles de linfopenia
máxima en la supervivencia de pacientes con COVID-19
en la Unidad de Cuidados Intensivos

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:

Roberto Josafath Dueñas Alonzo

DE LA ESPECIALIDAD:

Medicina del Enfermo en Estado Crítico

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS

CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2021-2101-088

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

Dra. Norma Lorena Nieto Flores

Medicina Crítica
Ced. Prof. 5401216

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

[Firma]
11/02/2022

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Arturo García Galicia
JEFE DE DIVISIÓN
DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMNMAC
10579729

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

CESIÓN DE DERECHOS

GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 11 de febrero de 2022

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Roberto Josefaht Duenas Alonzo, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Medicina del enfermo en Estado Crítico de fecha marzo 2020 - febrero 2022 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en medicina del enfermo en estado crítico, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Utilidad Pronóstica de los niveles de linfopenia máxima en la supervivencia de pacientes con COVID-19 en la Unidad de cuidados intensivos

_____, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) Arturo García Galicia y Norma Lorena Nieto Flores

_____ en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Roberto Josefaht Duenas Alonzo

Nombre y firma

RESUMEN

Título: Utilidad pronóstica de los niveles de linfopenia en la mortalidad de pacientes con COVID 19 en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Autores: Arturo García Galicia¹, Norma Lorena Nieto Flores², Roberto Josafath Dueñas Alonzo³.

Introducción: La neumonía asociada a SARS CoV 2 es una enfermedad de difícil manejo y alta mortalidad; el conocimiento específico de modelos predictivos de supervivencia, puede ayudar a guiar la terapéutica en aquellos pacientes con mayor riesgo de deterioro. El recuento de linfocitos, al ser accesible, factible y económico, puede orientar al clínico en la terapéutica y aumentar con ello la sobrevida del paciente grave.

Material y métodos: Se realizara un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, homodémico; que se realizará en pacientes que ingresan al servicio de UCI del CMN MAC del IMSS con diagnóstico confirmado de Neumonía secundaria a SARS COV 2, durante el periodo comprendido de abril de 2020 a marzo de 2021 y que hayan cumplido con los criterios de inclusión; las variables que incluye son: edad, sexo, diagnostico de neumonía, diagnostico de SARS COV2, supervivencia, linfopenia. Se utilizará estadística descriptiva, para las variables cualitativas, se utilizará frecuencias y porcentajes según corresponda y para las variables cuantitativas media, desviación estándar y análisis bivariado para las variables de interés. Se utilizarán curvas de Kaplan Meier para el punto de corte de linfopenia máxima para supervivencia. Los datos serán recolectados en formato Excel y posteriormente para su análisis con el programa SPSSv.23. Los resultados serán presentados con tablas y gráficos.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 67 pacientes cuya mediana de edad fueron 57 años, con una tasa de supervivencia del 55%, con el 69% correspondiente al género masculino y 31% al género femenino, con un punto de corte de linfopenia máxima 0.3640, con una P: >0.05 y un Odds Ratio de 1.56.

Conclusiones: Se encontró una asociación directa de los grados de linfopenia con la supervivencia en pacientes COVID 19 en la UCI, por lo que la consideramos como una herramienta necesaria para la predicción de desenlaces.

1.-jefe de división de investigación en salud de UMAE HE CMN MAC, 2.- Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos de UMAE HE CMN MAC, 3.- Médico residente de 2 año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico de UMAE HE CMN MAC

INDICE

HOJA DE DICTAMEN APROBADO.....	2
DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA	3
AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN	4
CESIÓN DE DERECHOS	5
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	9
ANTECEDENTES GENERALES	9
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
JUSTIFICACIÓN	21
OBJETIVOS	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
PROCEDIMIENTO	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
BIOÉTICA Y ASPECTOS LEGALES	28
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIÓN	38
BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXOS	43

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Edad de la población.....	30
Tabla 2. Linfopenia máxima en la población.	32

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

A inicios de diciembre de 2019 se reportó la primera serie de casos con evolución clínica de neumonía atípica, con sitio de origen en la ciudad de Wuhan, Capital de la provincia de Hubei, en China, con rápida dispersión a través de todo el país asiático y posteriores contagios reportados secuencialmente a nivel mundial. El 7 de enero de 2020 se identificó el agente causal, los primeros reportes demostraron la identificación un virus, con cápside y una única cadena de ARN (Ácido Ribonucleico) del tipo Beta coronavirus, otorgándosele el nombre de nuevo coronavirus (2019-nCoV), el 11 de febrero la OMS (Organización Mundial de la Salud) le acuña el nombre de SARS-CoV 2 (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), agente causal de la Neumonía atípica con desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda y no es, sino hasta el 11 de marzo de 2020, que fue declarado como una pandemia. Se definen entonces los primeros marcadores de severidad, inicia el desarrollo de protocolos de diagnóstico y abordaje terapéutico, basado en la experiencia y primeros reportes de estudios y manejo empírico, estos siendo implementados bajo la necesidad de atención por volumen y dada la evolución repentina y exponencial de la incipiente pandemia. A tan solo un mes del inicio de la propagación de la enfermedad en la ciudad de Wuhan, se habían identificado casos a nivel nacional en China con un numero reportado de 72, 314 pacientes, con índices de fatalidad del 2.3%, y afectación predominante al rango etario de 30-79 años de edad con un 87% de la población total afectada, todo esto pese a las medidas de contención desarrolladas por la entidad y poniendo en evidencia la alta capacidad de contagio del virus así como su alta letalidad¹.

A nivel mundial la neumonía asociada al Virus de SARS CoV2 cuenta con más de 200 millones de casos confirmados al momento de la redacción de la presente, con desenlaces mortales en más del 2% de los pacientes, con un total de más de 4 millones de decesos relacionados directamente. México por su parte, con contabilización hasta el día de la elaboración de la presente, ocupa el 4to lugar a nivel mundial en relación a decesos confirmados, con un total 2.96 millones de casos positivos y con mortalidad total de 244 000 pacientes, los cuales corresponden al 8.24% de la población afectada, solo detrás de India, Brasil y Estados Unidos respectivamente, la cifra mexicana cuadruplica a la estadística reportada a nivel mundial, por motivos diversos que no incumben al presente análisis².

Hasta la fecha se han identificado diversos parámetros de laboratorio que pueden ser predictores de progresión de la enfermedad, como son: leucocitosis, trombocitopenia, procalcitonina, biomarcadores cardíacos, citocinas proinflamatorias, ferritina, VSG (velocidad de sedimentación globular), relación ALT/AST (alaninotransferasa/aspartato transferasa), tiempo de protrombina, creatinina, LDH (deshidrogenasa láctica, por sus siglas en inglés) etc. Posterior al inicio de la pandemia, los primeros reportes sobre características clínicas al ingreso, hacen mención acerca de la presencia de algunos resultados paraclínicos determinados a la admisión hospitalaria, entre ellos linfocitopenia (definida como aquella menor a 1500 células/milímetro cubico) en el 83.2% de los pacientes así como trombocitopenia (<150,000 plaquetas) en el 36.2%³.

Para entender de mejor manera la implicación de la respuesta inmunológica, debemos comprender como es que la vía principal de transmisión de los coronavirus en humanos es el contacto directo con gotas respiratorias a través de las mucosas de la boca, la nariz

y los ojos; el virus cuenta además con glicoproteínas con forma de espiga transmembrana (similares a una corona, de ahí el nombre) con capacidad de actividad adhesiva y de fusión celular, además de funcionar como neutralizante de anticuerpos, también se ha confirmado la interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2, por sus siglas en inglés) como vía de acceso a las células. Producto de la similitud del ARN mensajero del hospedero con el del virus, logra adherirse directamente a los ribosomas e iniciar la traducción de sus proteínas estructurales y de aquellas requeridas para la replicación⁴.

La respuesta inmune antiviral del hombre cuenta con al menos cuatro estrategias fundamentales para el control de la diseminación viral, las que involucran componentes celulares y moleculares del sistema innato y adquirido: en primer lugar la producción de interferones (IFNs) tipo I (alfa y beta) los cuales bloquean los mecanismos de replicación viral; segundo: la producción de anticuerpos neutralizantes virales, que bloquean la interacción de los virus con sus receptores celulares y con ello limitar el ingreso a las células huésped, tercero; activación de linfocitos asesinos naturales (NK, por sus siglas en inglés) con efecto citotóxico directo sobre células infectadas mediado por perforinas y granzimas que inducen apoptosis celular, y cuarto: a través de la activación de linfocitos T CD8+, que cuentan también con actividad citotóxica específica sobre las células infectadas. Cabe mencionar que para lograr una respuesta de anticuerpos madura y de alta afinidad, así como para asegurar la efectiva activación de los linfocitos T CD8+, es determinante la cooperación de los linfocitos T CD4+ auxiliares secretores de IFN gamma (Th1, del inglés *T helper 1*)⁵.

La respuesta inmune del huésped juega un papel predominante en la capacidad de replicación del virus, en primer lugar el huésped cuenta con la respuesta innata, la cual involucra la detección de los llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés), esto a través de los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés), que se encuentran presentes en diversas células del sistema inmune innato, que pueden expresarse en la membrana plasmática o en el espacio intracelular, en dependencia del tipo de PAMPs que reconozcan. Específicamente, los TLR relevantes en la detección de ácidos nucleicos de origen viral son el TLR3 y el TLR7. La activación de estos receptores conduce a la estimulación de la respuesta inmune inflamatoria, mediada por citocinas como IL-1, IL-6 (interleucina 1 y 6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , de sus siglas en inglés). Otras señales intracelulares activadas por estos receptores conducen la transcripción, traducción y secreción de IFNs tipo I, las cuales son esenciales en la inhibición de la replicación viral, y además contribuyen a la activación de la fagocitosis mediada por macrófagos y a la activación de la actividad citotóxica de los linfocitos NK. Como parte de la respuesta inmune innata esta la activación de células dendríticas, las cuales se encargan de detectar la presencia de señales de peligro en los tejidos periféricos asociadas, en este caso, a los PAMPs virales, y trasladar esta información molecular a los órganos linfoides secundarios para estimular la respuesta inmune adaptativa, bajo la cual ocurre un proceso de maduración celular que implica modificaciones morfo funcionales de las células dendríticas, de manera que adquieren la capacidad de migrar a otros tejidos y con ello presentar antígenos en el complejo principal de histocompatibilidad -HLA I y II- (Human Leukocyte antigen por sus siglas en inglés), así como la expresión de moléculas de coestimulación y secreción de citocinas . Las citosinas por su parte tienen además de las de presentación de antígenos, la

capacidad única de activar la respuesta de linfocitos T vírgenes auxiliares CD4+ y citotóxicos CD8+, y la capacidad de realizar la presentación cruzada de antígenos, o sea, de endocitar antígenos extracelulares (como las células infectadas con virus o partículas virales), y procesar estos antígenos para presentarlos tanto en HLA I como HLA II. Esta función evolutiva, atribuida como estrategia para activar la respuesta citotóxica de linfocitos T CD8+ contra células infectadas con el virus y también células neoplásicas. La respuesta inmune adquirida se basa en la activación de anticuerpos y linfocitos T CD8+, donde los linfocitos T CD4+ determinan la activación del efecto citotóxico en los linfocitos T CD8+, la maduración de la respuesta de anticuerpos en los linfocitos B (incremento de la afinidad por hipermutación somática, cambio de clase de IgM a IgG), y adicionalmente, determinan el establecimiento de la memoria inmunológica, tanto de células T citotóxicas como de células secretoras de anticuerpos. Por tal motivo la capacidad del virus de estimular la seroconversión y la producción de anticuerpos neutralizantes está confirmada⁶.

La linfopenia es un hallazgo común en los estudios citoquímicos premortem de pacientes con SDRA asociado a COVID, en quienes las necropsias han reportado la presencia de múltiples infiltrados inflamatorios mononucleares en tejido pulmonar y hepático, dominados por linfocitos, además de recuentos leucocitarios en sangre periférica disminuidos, por ello no sorprende que la linfopenia sea una característica común en los pacientes con diagnóstico de neumonía atípica asociada a SARS CoV2, orientándose desde principios de pandemia como factor crítico de severidad así como de mortalidad⁷.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Mientras el virus ingresa en las células del huésped, los péptidos antigénicos son presentados a los linfocitos T citotóxicos como ya se comentó, con respuesta de niveles significativamente altos de citoquinas y quimiocinas, en situaciones graves con elevación importante de citocinas proinflamatorias (IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α y TNF α , TGF β , IFN γ , NF κ b, entre otras) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, entre otras) produciendo un efecto deletéreo progresivo nombrado síndrome de liberación de citoquinas o "tormenta de citoquinas". Las citoquinas producidas por los macrófagos (IL-10 y TNF- α), suelen elevarse y por ello ser uno de los principales marcadores de severidad, sin embargo su cuantificación resulta en estudios clínicos costosos y poco accesibles. Chen y colaboradores publican los primeros estudios al respecto y evidenciaron casos graves de neumonía asociada a COVID con disminución del recuento de linfocitos T CD4+ y CD8+ por debajo de los límites inferiores a $0.4 \times 10^9/L$, al igual que una sobreexpresión de IFN- γ por las células T CD4⁸.

Liu y colaboradores publican un estudio prospectivo de 61 pacientes con infección por SARS-COV-2, en la ciudad de Beijing, en el hospital de Ditan, donde relacionan la disminución del recuento total de linfocitos con el progreso de la enfermedad, además proponiendo el índice neutrófilos/linfocitos (NLR por sus siglas en inglés) como un factor más significativo relacionado con la incidencia de enfermedad grave y con un valor predictivo significativo de mortalidad⁹.

El Dímero-D, como factor pronóstico de gravedad ya es mencionado al aumentar la posibilidad de más de 5 veces de producir un estado de hiper coagulabilidad, aumentando la posibilidad de presentar micro trombosis pulmonar y pudiendo llevar a la muerte . Gao

y colaboradores lograron predecir la gravedad del COVID-19 cuando el Dímero D era superior a 0,28 µg/L, contando con una sensibilidad y la especificidad de 86.7% y 82.1%, respectivamente¹⁰.

Du y colaboradores publican un estudio prospectivo de cohorte con una muestra de 179 pacientes realizando un análisis multivariado con factores clínicos, sintomáticos y laboratoriales, logrando aislar cuatro variables que se tomaron como predictores de mortalidad las cuales fueron: edad ≥ 65 años, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, células T CD3 + CD8 + ≤ 75 células/ μ L y troponina cardíaca I ≥ 0.05 ng/mL¹¹.

Jinghua y colaboradores realizaron un análisis multicéntrico, retrospectivo, multivariado con 325 pacientes de COVID severo, en 3 ciudades de China, encontrando una relación significativa entre linfopenia ($<0.8 \times 10^9/L$), SOFA score > 3 , APACHE II score > 7 , PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg, IL-6 > 120 pg/ml, y PCR-RT (Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real, por sus siglas en inglés) > 52 mg/L, con una mortalidad superior a los 28 y 60 días ($P < 0.05$), así como mayor tasa de sobrevivencia en aquellos pacientes con recuento leucocitario $> 0.8 \times 10^9/L$, SOFA score < 3 , APACHE II score < 7 , PaO₂/FiO₂ > 200 mmHg, IL-6 < 120 pg/ml, y PCR-RT < 52 mg/L¹².

Miao Luo y colaboradores, realizaron un estudio en la ciudad de Wuhan, con una población de 1018 pacientes, con la finalidad de analizar de manera retrospectiva, el potencial de predictores tempranos de mortalidad de parámetros inmunológicos medidos al ingreso, concluyendo que los recuentos linfocitarios de todos los linajes, fueron menores en pacientes no sobrevivientes que en sobrevivientes, especialmente con recuentos T CD8+, entre las citosinas medidas, la IL-6 en valores altos fue la mayormente

relacionada con mortalidad, reportando que niveles de IL-6 de > 20 pg/ml y recuentos < 165 cels/mcl, se asociaban mayormente con mortalidad intrahospitalaria, a su vez reportando que los niveles inferiores a los puntos de corte se relacionaban mas con pacientes con comorbilidades, ventilación mecánica invasiva, admisión a la unidad de cuidados intensivos, estado de choque y muerte. Encontrando además una correlación negativa entre los niveles de IL-6 y los niveles de linfopenia ($P < 0.001$)¹³.

A través de una revisión sistemática y meta análisis por parte de Figliozi y colaboradores, se reporta el estudio de literatura de 6843 artículos, con la selección de 49 estudios para análisis estadístico de aproximadamente 600 mil pacientes, logrando identificar 11 factores relacionados directamente con la muerte intrahospitalaria: edad avanzada > 50 años, sexo masculino, hipertensión, diabetes, EPOC (enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), enfermedades cardiovasculares, falla cardíaca aguda, lesión renal aguda, falla hepática aguda, linfocitopenia, Dímero D. Siendo la edad avanzada el mayor predictor de mortalidad, seguido de la DM, EPOC y enfermedad cardiovascular respectivamente.¹⁴

En México Montiel-Cervantes y colaboradores realizaron un análisis comparativo de los recuentos leucocitarios así como la relación del índice linfocitos/neutrófilos con la mortalidad hospitalaria, tomando como antecedente que una de las características clínicas de los pacientes con enfermedad grave, es la presencia de disregulación inmune condicionada por leucopenia y tormenta de citosinas. Actualmente se ha documentado un aumento en la mortalidad relacionado a la linfopenia, motivo por el cual puede resultar útil como estándar en la práctica clínica diaria¹⁵.

Liu J et al. reportaron en la población china, a través de un estudio retrospectivo, que incluía la revisión de 1018 expedientes, la correlación de un pobre pronóstico en aquellos

pacientes con recuentos leucocitarios entre los 600 y 800 $\times 10^9/L$, además de una alta incidencia de estado de choque y muerte, reportando predominio en aquellos pacientes con recuentos de IL-6 mayor a 20pg/ml, además de recuentos de linfocitos T CD8 menores a 165 cels/microlitro, en aquellos casos con diagnóstico COVID-19 clasificado como severo¹⁶.

Qi Mei y colaboradores, realizaron en el año 2020, en China, un estudio multicéntrico, recopilando información en cuatro unidades hospitalarias, realizando un análisis de tipo retrospectivo, en el que incluyeron variables clínicas al ingreso, comorbilidades, hallazgos laboratoriales, entre otras, con el fin de evaluar la posibilidad de realizar una escala pronóstica de mortalidad en su población, con un análisis total de 492 pacientes, encontrando 5 variables con alta relación a mortalidad, entre ellas: la edad, la relación neutrófilos/linfocitos, temperatura al ingreso, niveles de AST (Aspartato Transaminasa), hipoproteinemia, encontrando significancia estadística, todas ellas con valores de $P < 0.05$ ¹⁷.

En el año 2020 el Dr. Henry y colaboradores realizan un estudio de tipo meta-análisis, en el cual evalúan un total de 22 estudios internacionales, contemplando a 4969 pacientes, en los cuales el hallazgo de linfopenia al ingreso tuvo una asociación significativa con el progreso de la enfermedad hacia la severidad en 4 veces, también, en el análisis de subgrupos, reportaron que los pacientes con linfopenia severa (definida como aquella menor a $0.5 \times 10^9/L$) tenían un riesgo de 12 veces mayor de mortalidad intrahospitalaria, comparados con aquellos que no la desarrollaban. Reportaron a su vez que la neutrofilia encontrada a la admisión (definida como aquella mayor a $7 \times 10^9/L$), se relacionaba con un riesgo de más de 8 veces de progresión hacia la severidad. Concluyendo que la

linfopenia y la neutrofilia al ingreso se relacionaban con pobres desenlaces en pacientes COVID, y demostrando que estas variables podían ser incluidas en tablas de estratificación de riesgo y mortalidad¹⁸.

En septiembre de 2020, Carpio Orantes y colaboradores, en la ciudad de Veracruz, reportan un estudio descriptivo, analítico y retrospectivo en una población de 100 pacientes con diagnóstico confirmatorio de neumonía secundaria a infección por SARS-CoV-2, en los cuales realizan un análisis de evolución sintomática así como en cuanto a sus alteraciones en el hemograma, encontrando una mayor asociación con la mortalidad intrahospitalaria en aquellos pacientes de edad avanzada, sexo femenino, linfopenia y trombocitopenia, todos ellos con significancia estadística, también reportaron el hallazgo de pacientes con mal pronóstico aquellos con neutrofilia con leucocitos normales o leucocitosis y linfopenia severa¹⁹.

En Turquía, en el año 2020, el Dr. Kocayigit y colaboradores, realizan un estudio con 103 pacientes, admitidos a la Unidad de cuidados Intensivos del hospital de Sakarya, con la intención de describir las características demográficas, las comorbilidades, protocolo de tratamiento así como desenlaces entre los pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía asociada a pacientes con diagnostico confirmatorio por SARS CoV 2, reportando los mayores niveles de asociación a mortalidad en aquellos con niveles elevados de procalcitonina, troponinas, dímero D, trombocitopenia y niveles de proteína C reactiva, por otro lado encontrando niveles de linfocitopenia en el 23.3% de los pacientes. Sin lograr encontrar significancia estadística en sus resultados, salvo el score pronóstico con la escala de SOFA (p 0.03) ²⁰.

En el 2020, en los Países Bajos, el Dr. Lieveveld y colaboradores, diseñan una herramienta diagnóstica para neumonía por SARS CoV-2, basada en estudios tomográficos de 741 pacientes, con el fin de poder identificar a aquellos pacientes con necesidad de hospitalización, ingreso a la UCI y alta mortalidad, esta herramienta recibió el nombre de CO-RADS (Sistema de información y reporte para COVID-19, por sus siglas en inglés), estadificándolo en 5 grados y correlacionando con resultados de PCR; entre los resultados se reportó un área bajo la curva de 0.91 (CI 0.89-0.94) para el uso de CO-RADS en comparación con la PCR como referencia diagnóstica, con un valor de corte óptimo de 4, con una sensibilidad de 89.4%(CI 84.7-93) y una especificidad de 87.2% (CI 83.9-89.9), siendo una de las herramientas diagnósticas más utilizadas en la actualidad a nivel internacional, debido a su valor pronóstico, accesibilidad, costo, rapidez de interpretación, baja escala de aprendizaje y poca diferencia interobservador²¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Neumonía por SARS-CoV 2, es una enfermedad agresiva que tiene componentes proinflamatorios y protrombóticos, que, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos, suele llevar a un deterioro de la respuesta inmune y que una vez rebasada, se complica con falla orgánica múltiple y altos índices de mortalidad. Desde la identificación del agente causal en enero de 2020, se estudian muchas vertientes sobre factores pronósticos e índices predictivos de supervivencia y mortalidad.

Actualmente el estudio citométrico hemático es una herramienta utilizada diariamente y que entre sus parámetros valorados incluyen el recuento leucocitario y linfocitario, mismo que se ha demostrado en múltiples estudios internacionales como predictor de riesgo de severidad y mortalidad al ingreso a las unidades de cuidados intensivos, sin embargo no se cuenta hasta el momento con un reporte de estudio de tipo longitudinal de esos valores, el cual, podría servir como un marcador más específico en cuanto a mortalidad, y en caso de mostrar tendencias variables, servir como índice de mejoría o supervivencia.

Esta investigación pretende valorar si el recuento linfocitario, puede emplearse como predictor de supervivencia, esto tomando en cuenta que todas las unidades de cuidados intensivos de cualquier hospital, cuenta con la infraestructura para el estudio de citometría hemática, lo cual tendría un impacto en el paciente para evitar la progresión a falla orgánica múltiple y muerte.

Dado lo anterior expuesto nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el valor pronóstico de la linfopenia máxima en la supervivencia de pacientes con COVID-19 atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos?

JUSTIFICACIÓN

Se estima a nivel mundial, que la incidencia de Neumonía por SARS COV 2 se encuentra con más de 200 millones de casos confirmados, entre los cuales se reporta una mortalidad al momento por arriba del 2 %, equivalente a más de 4 millones de decesos.

El diagnóstico se establece con base a resultados de pruebas de Reacción en cadena de polimerasa así como estudios tomográficos de tórax, las características fisiopatológicas desencadenan respuestas inflamatorias severas en cerca del 15 % de los infectados, orillando a compromiso respiratorio importante con evolución deletérea hacia la falla orgánica múltiple y asociándose de manera directa con mayores índices de mortalidad.

En la unidad de cuidados intensivos, todos los pacientes cuentan con estudios citométricos seriados, con recuentos linfocitarios en al menos una vez al día entre otros estudios bioquímicos.

El presente estudio puede tener un impacto importante en el manejo de los pacientes con COVID durante su estancia en cualquier unidad hospitalaria que cuente con capacidad para estudios laboratoriales, ya que, al ser un estudio relativamente económico y accesible, puede impactar para anticipar el deterioro de estos pacientes, así como orientar hacia la toma de decisiones y manejo.

Es fundamental en la Actualidad, en cualquier servicio de atención de pacientes COVID el realizar la evaluación pronostica oportuna y con ello guiar la maniobra terapéutica temprana.

Desde el inicio de la pandemia se han estudiado múltiples variables como pronósticas de severidad y mortalidad, la mayoría de ellas al ingreso, sin embargo no se cuenta con

estudios longitudinales sobre niveles linfocitarios, por lo cual es una oportunidad para valorar la severidad de esta patología y lograr anticiparse a evolución deletérea y con ello disminuir los índices de mortalidad.

Para realizar este proyecto, la UCI del HE CMN MAC, cuenta con una gran población atendida en el periodo de estudio comprendido, y todos éstos pacientes cuentan con Biometría Hemática realizada rutinariamente durante su estancia, por lo cual es posible recabar los niveles linfocitarios y valorar sus niveles y evolución.

La UMAE Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional Gral. de Div. “Manuel Ávila Camacho cuenta con personal en el área de UCI para la atención del paciente con diagnóstico de Neumonía por SARS COV2 y además se cuenta con una gran población que requiere atención en áreas críticas con detección oportuna. Este trabajo servirá de tesis para obtener la especialidad en Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar el valor pronóstico de la linfopenia máxima en la supervivencia de pacientes con COVID-19 atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir los valores de linfopenia máxima en pacientes con COVID-19 atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades.
- Determinar la supervivencia de pacientes con COVID-19 atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio de tipo comparativo, de impacto, observacional, longitudinal, homodémico, retrospectivo, en el periodo de tiempo establecido a partir de la aceptación del protocolo por los comités correspondientes.

El estudio se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades Puebla, Centro Médico Nacional “Gral. de División, Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo de tiempo comprendido del 01 de Enero de 2021 al 31 de Mayo del 2021.

El estudio se realizó en pacientes derechohabientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos. Se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y una vez obtenidos los resultados se realizaron los análisis estadísticos, así como análisis de resultados, discusión y conclusiones.

Las muestras de sangre para estudio citométrico fueron realizadas con el equipo de hematología del laboratorio clínico de la Unidad de Cuidados Intensivos, a través del equipo: CELL-DYN Ruby, de la Marca: Abbott, por medio del método de citometría de flujo diferencial para leucocitos, con análisis de graficas de dispersión y con tecnología óptica para medir tamaño y granularidad, con límites de detección de leucocitos de 0.02 a $246.8 \times 10^3/\text{mcl}$, utilizando los reactivos: WBC Lyse.

Se incluyeron a todos los pacientes derechohabientes mayores de 18 años con diagnóstico de Neumonía asociada a SARS COV-2, con diagnostico con estudio PCR-RT y TAC que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tomando en cuenta un tamaño de muestra de pacientes registrados del 11 de diciembre del 2020 a 12 de mayo del 2021, un total de 97 pacientes, por no contar con prevalencia del lugar, ya que es hospital reconvertido para la enfermedad por COVID 19 con un tiempo menor a 5 años, se tomará la prevalencia del 50%. Se empleará la fórmula de estimación de una proporción, como se muestra a continuación.

Se recabaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para llenar el siguiente formato de hoja de recolección de datos el cual es un documento que describe los datos demográficos, duración de la enfermedad, otras patologías. (ver anexo), con el fin de obtener datos demográficos, clínicos, y la duración de su enfermedad. Se incluyeron a todos los pacientes críticos que se ingresaron a la Unidad de cuidados intensivos del HE CMN MAC, IMSS a conveniencia y limitada por tiempo por lo que utilizamos la fórmula de Freeman.

Donde:

CALCULO TAMAÑO DE MUESTRA FINITA

Parametro	Insertar Valor
N	97
Z	1.960
P	50.00%
Q	50.00%
e	5.00%

Tamaño de muestra

"n" =

77.61

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

n = Tamaño de muestra buscado

N = Tamaño de la Población o Universo

Z = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC)

e = Erro de estimación máximo aceptado

p = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito)

q = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (fracaso)

Nivel de confianza	Z _{alfa}
99.7%	3
99%	2.58
98%	2.33
96%	2.05
95%	1.96
90%	1.645
80%	1.28
50%	0.674

N = Total de la población (97 pacientes).

z2α = Se utiliza un valor alfa de 0.05, al que le corresponde un valor Z de 1.962 al

cuadrado (nivel de confianza del 95%).

p = Proporción esperada, (prevalencia del 50% = 0.5).

q = 1- p (sujetos), $[1 - 0.5 = 0.5]$.

d = Precisión o error dispuestos a aceptar (5% = 0.05).

Considerando el 20% de perdida: = 77.6 pacientes

Total: 67 pacientes se requieren para el estudio

En dado caso de tener más perdidas se realizará el siguiente trabajo con un tamaño de muestra por conveniencia para el investigador

PROCEDIMIENTO

El protocolo se sometió a registro y autorización por parte del Comité local de Ética en Investigación en Salud del IMSS y posterior a su autorización por parte del Comité de ética, se reunieron los expedientes de los pacientes con COVID-19, que estuvieron internados en la UCI en el periodo comprendido de enero del 2021 a mayo del 2021.

Se realizó una búsqueda exhaustiva los expedientes de la población correspondientes, que cumplieron con los criterios de inclusión. Se recopiló una hoja de recolección de datos con el fin de obtener datos demográficos (ver anexo 1), comorbilidades, duración de su enfermedad, así como desenlace.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información obtenida se capturó en una base de datos del programa Excel, se realizó análisis estadístico mediante el software SPSS v.23. (IBM SPSS statistics) y se realizó interpretación de resultados, discusión y conclusiones del proyecto.

Para las variables paramétricas recabadas en este protocolo, como el valor de linfocitos en sangre del paciente, se utilizó la curva ROC para poder determinar un punto de corte que determine la supervivencia en relación con un valor máximo de linfopenia y para este valor de corte, determinar sensibilidad y especificidad, así como estimación del riesgo (Odds ratio) con una tabla de 2x2 o de pruebas cruzadas. Posteriormente se utiliza una prueba de chi cuadrada para evaluar la significancia estadística.

Para variables no paramétricas como género y motivo de egreso hospitalario, se utilizaron frecuencias y porcentajes para correlacionar los parámetros en la población estudiada.

BIOÉTICA Y ASPECTOS LEGALES

La presente tesis cumple con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, además de los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica, en cuanto al cuidado con la seguridad y bienestar de los pacientes, respetándose cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la declaración de Helsinki de 2013 y sus enmiendas, el informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

Toda la información proporcionada para el estudio será estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán en códigos o folio, de tal manera que el paciente y su información personal, no sea identificada

Por lo tanto, el equipo de investigación, se compromete a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, acuerdos, archivos físicos o electrónicos, estadísticas, o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que se tenga acceso, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de las funciones de los investigadores responsables.

Estando en conocimiento, de que en caso de no dar cumplimiento, se estará acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los

particulares y el Código Penal de Puebla, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión De los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

La confidencialidad de datos personales está protegida por el anonimato, asignando números consecutivos a los examinados según lo establece la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y en su apartado 11.7 establece el derecho a la protección de sus datos personales, al acceso, ratificación y cancelación de los mismo. Toda información obtenida se manejará en anonimato por el investigador responsable el cual se encargará de eliminar los datos una vez utilizados para el fin establecido.

Riesgo de la Investigación: De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su Título Segundo, De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Capítulo I, Artículo 17, Este estudio se clasifico como **Investigación sin riesgo**, ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

RESULTADOS

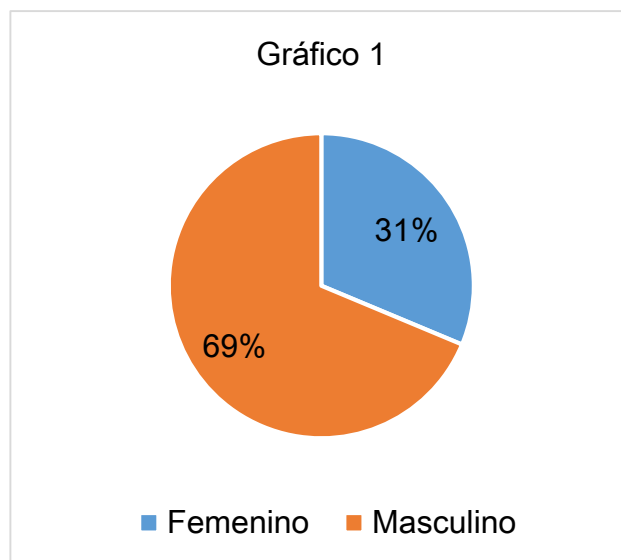
Se obtuvo una muestra de 67 pacientes cuya mediana de edad fueron 57 años, un mínimo de 28 años y máximo 83 años, con una prevalencia del género masculino, con $n=46$ (68.7%) pacientes y $n=21$ (31.3%) del género femenino, del total de la población fallecieron $n= 37$ (55.2%) pacientes, con $n=30$ (44.8%) de sobrevivientes, para estas variables se utilizó estadística descriptiva para conocer frecuencias y porcentajes. (Ver tabla 1 y Gráficos 1 y 2).

Tabla 1. Edad de la población

Edad de la población.	
Media	56 años
Mediana	57 años
Moda	46 años
Desviación estándar	± 13.03 años
Mínimo	28
Máximo	83

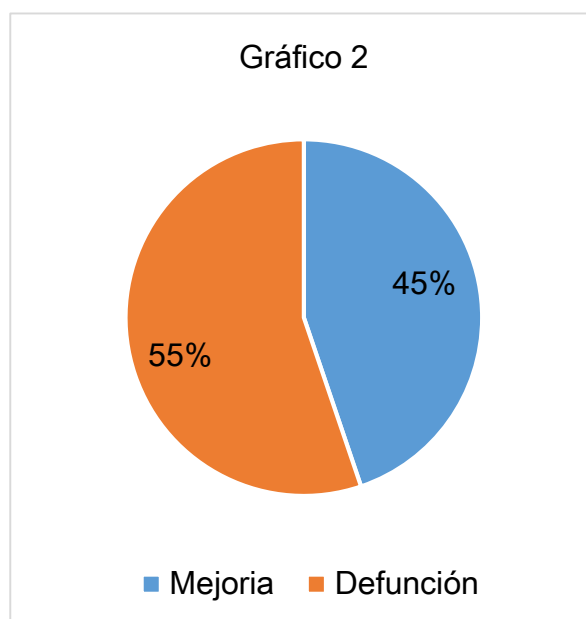
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 1: Genero de la población.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 2: Egreso de la población.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Los valores de linfopenia máxima que se encontraron en los pacientes se explican en la tabla 2 para los que también se utilizó estadística descriptiva.

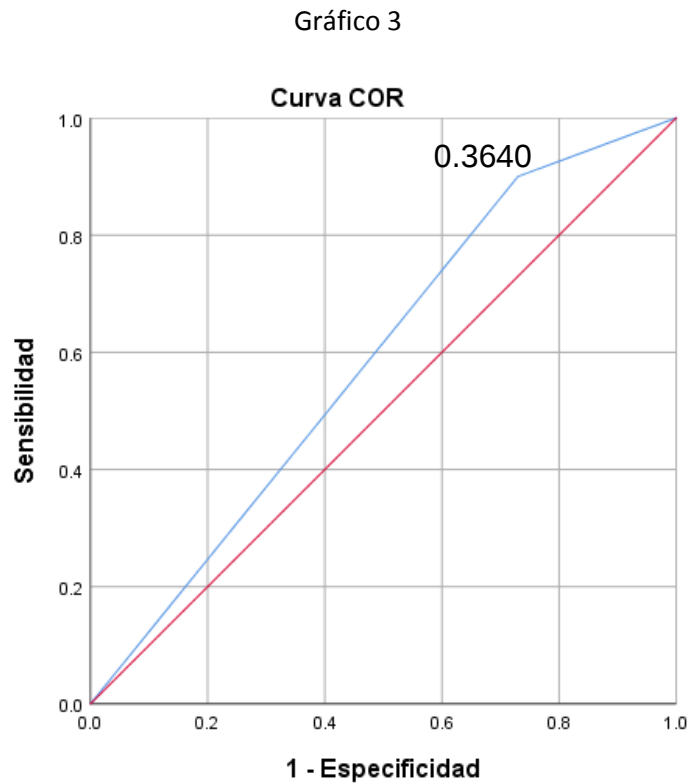
Tabla 2. Linfopenia máxima en la población.

Tabla 2	
Media	.7094
Mediana	.7490
Moda	.90
Desviación estándar	± .3712
Mínimo	.13
Máximo	1.90

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Se realizó una curva COR en la que se introdujeron todas las cifras de linfocitos de la población para establecer un punto de corte en el nivel de linfopenia y determinar el valor de aquellos que egresaron por mejoría. Se encontró un valor de corte de 0.3640 linfocitos/mm³ en los que valores menores se asocian con una menor supervivencia, por otro lado valores superiores se asocian con mayor supervivencia.

Gráfico 3: Curva COR para el nivel de linfopenia.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Tras el valor de corte que arrojó la curva COR se utilizó una tabla de 2x2 y se aplicaron pruebas de χ^2 así como estimación de riesgo para obtener los siguientes valores:

- Sensibilidad: 90%.
- Especificidad: 27%.
- Valor predictivo positivo: 50%.
- Valor predictivo negativo 77%.
- Odds ratio: 1.56.

DISCUSIÓN

La neumonía que ocasiona la enfermedad por COVID-19 desarrolla consecuencias agresivas para el paciente en las que se encuentran alteraciones hematológicas, proinflamatorias y protrombóticas que conllevan a un rápido deterioro de la respuesta inmune sobre todo en pacientes que son ingresados a una unidad de cuidados intensivos y que generan en muchos casos falla multiorgánica y con eso la muerte.

En este estudio uno de los principales hallazgos que se encontraron fue un predominio en el género masculino debido a que *Garbo et al;* explican que es más frecuente una enfermedad por COVID-19 grave en hombres que en mujeres y por ende un ingreso a la unidad de cuidados intensivos del hospital donde se encuentre el paciente y encontraron una asociación estadística significativa de $p = < 0.001$ (22).

Por otro lado, con respecto a la supervivencia de la población que se incluyó en este estudio fue menos de la mitad de la población lo que se contrapone a lo que reporta *Martínez-Urbistondo et al;* en una cohorte retrospectiva observacional cuyo porcentaje de defunciones fue del 15.1% del total de la población mientras que *Garbo et al;* encontraron que la población que fue egresada por mejoría clínica fue del 84.9%, estas alteraciones tan drásticas en los porcentajes de supervivencia y defunción de la población de este estudio con respecto de poblaciones de otros estudios se puede deber a que además de la fisiopatología común de la enfermedad, la población aún no cuenta con una educación en material de salud adecuada en la que sean capaces de reconocer signos y síntomas de alarma para poder ingresar de manera oportuna al hospital además del miedo de contagiarse de COVID-19 teniendo la población un pensamiento erróneo de que los

síntomas presentes se pueden asociar a otro agente patógeno y no por la actual situación sanitaria (22,23),

En relación a los niveles de linfopenia máxima que se registró durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos de los paciente se encontró en un rango de 0.13 a 1.90 que concuerda con lo encontrado por *Jafarzadeh et al*; quienes encontraron en diferentes poblaciones de China una linfopenia en pacientes con enfermedad severa por COVID-19 valores de 1.10 a 0.4 con un valor estadístico significativo de $p= 0.007$ y $p= 0.004$ de manera respectiva, no así con lo reportado por *Martínez-Urbistondo et al*; cuyos rangos de linfopenia oscilaron entre 1078 y 432 con un valor estadístico de $p= < 0.001$ (23,24).

Sumado a lo anterior, *Fathi et al*; sustentan que el 85% de las personas con enfermedad por COVID-19 desarrollan linfopenia y mientras más severa sea, más grave es la enfermedad y de igual manera demuestran *Terpos et al*; que el 85% de los pacientes con linfopenia tendrán que ser ingresados a una unidad de cuidados intensivos $p= 0.045$ y es aún más frecuente en casos severos $p= < 0.001$ lo que es relevante ya que toda la población de nuestro estudio se encontraba en la unidad de terapia intensiva del hospital (25,26).

Por otro lado, se realizó una curva COR para determinar el nivel de linfopenia máximo con el que el paciente tiene más probabilidades de sobrevivir en lugar de egresar de la terapia intensiva por defunción encontrando este valor de corte de 0.3640 además de tras la realización de una tabla de 2x2 con la que se pudieron aplicar pruebas de Chi cuadrada, estimación de riesgo y fórmulas para conocer sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo, se encontró una sensibilidad del 90% sin embargo, una especificidad baja del 27%, valores diferentes a lo que encontraron *Tahir et al*; ya

que realizaron mediciones linfocitarias al primer y segundo día en pacientes que fallecieron y los que egresaron por mejoría con los siguientes resultados: para aquellos pacientes vivos los valores fueron de 1.46 y 1.24 mientras que para los que fallecieron los valores reportados son de 1.32 y 0.74 para el primer y segundo día con significancia estadística de $p=0.015$ y $p= 0.001$ respectivamente, quiénes además indican que la enfermedad tiene peor pronóstico y un mayor riesgo del aumento de la linfopenia conforme aumenten los días de enfermedad sin una remisión paulatina de esta (27).

La principal fortaleza de este estudio es una aproximación de los valores de la curva COR en cuanto a sensibilidad y especificidad además de valores predictivos positivo y negativo.

Las limitaciones de este estudio es la muestra pequeña de la población que no es ni la mitad de lo que se ha incluido en otros estudios de investigación, por otro lado, la reconversión del hospital de COVID a no ser COVID y realizar el traslado de los pacientes a otras unidades de atención, dificultó la captura de un mayor número de pacientes.

Se sugiere realizar posteriormente un estudio similar al aquí presentado con una muestra mayor de pacientes ya que los valores arrojados por las pruebas de estadística se pueden mejorar y con ellas poder establecer un punto de corte certero con el que se pueda tratar mejor a los pacientes y lograr un egreso por mejoría de la enfermedad.

Otra sugerencia que se plantea es realizar una comparación de los niveles de linfopenia con respecto a los días que estuvieron ingresados los pacientes ya que así se podría realizar estadística comparativa más amplia que permita conocer más características de la enfermedad y apoyar a los pacientes ya que el desarrollo de alteraciones

hematológicas se debe principalmente a que el virus ocasiona una muerte celular rápida, genera apoptosis de diversas células entre ellas los linfocitos y alteraciones en el feed back positivo que tiene el cuerpo humano para mantener parámetros regulares de los componentes sanguíneos del cuerpo y que tiene una estrecha relación con el síndrome de distrés respiratorio agudo aumentando las posibilidades de los pacientes de falla multiorgánica y muerte.

El hallazgo más importante de este estudio fue un nivel de linfopenia máximo de corte de 0.3640 que, si bien no se encontró estadísticamente relevante, si marca un antes y después en la evaluación de los pacientes con linfopenia asociada a enfermedad por COVID-19 y genera nuevos caminos para continuar realizando investigaciones al respecto.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, se identificó que el valor de corte de la linfopenia máxima como marcador pronóstico en la supervivencia de pacientes con COVID-19 atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 0.364, lo que sugiere que linfopenias leves, tienen mayores posibilidades de sobrevivencia a diferencia de linfopenias más acentuadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. JAMA. 2020 feb; 13: 1239-1242.
- 2.- Reporte estadístico de mortalidad por regiones a nivel global, disponible en la página oficial de la Universidad de Medicina Johns Hopkins: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- 3.- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020 apr; 382: 1708-1720.
- 4.- Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Veessler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell. 2020 Apr 16;181(2):281-292.
- 5.- León-Delgado J, Pareja-Cruz A, Aguilar-Ramírez P, Enríquez-Valencia J, Quiroz-Carrillo C, Valencia-Ayala E. SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes. Horiz Med. 2020; 20:2.
- 6.- Le Bon A, Etchart N, Rossmann C, Ashton M, Hou S, Gewert D, et al. Cross-priming of CD8+ T cells stimulated by virus-induced type I interferon. Nat Immunol. 2003; 4(10): 1009-15.
- 7.- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020; 8: 420–22.

- 8.- 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. J Clin Invest. 2020 May 1;130(5):2620-2629.
- 9.- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to- Lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. J Transl Med. 2020 May 20;18(1):206.
- 10.- Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. J Med Virol. 2020 Jul;92(7):791-796
- 11.- Du R, Liang L, Yang C, Wang W, Cao T, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with covid-19 pneumonia caused by SARSCOV- 2: A prospective cohort study. Eur Respir J. 2020 May 7;55(5):2000524
- 12.- Gao J, Zhong L, Wu M, Ji J, Liu Z, Wang C, et al. Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study. BMC Infect Dis. 2021 Jun 24;21(1):602
- 13.- Luo M, Luo M, Jiang W, Yue S, Liu H, Wei S, et al. IL-6 and CD8+ T cell counts combined are an early predictor of in-hospital mortality of patients with COVID-19. JCI Insight. 2020 Jul 9;5(13):e139024
- 14.- Figliozzi S, Masci P, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2020 Oct;50(10):e13362
- 15.- Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, et al.

- Lymphocyte subset counts in covid19 patients: a meta analysis. *Cytometry A*. 2020 Aug;97(8):772-776.
- 16.- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokyne profiles in the peripheral blood of SARS cov 2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020 May;55:102763
 - 17.- Mei Q, Wang A, Bryant A, Yang Y, Li M, Wang F, et al. Development and validation of prognostic model for predicting mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *Sci Rep*. 2020 Dec 31;10(1):22451.
 - 18.- Henry J, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020 Sep 7;91(3):e2020008.
 - 19.- Carpio-Orantes L, García-Méndez S, Contreras-Sánchez E, González-Segovia O, Ahumada-Zamudio A, Velasco-Caicero A, et al. Caracterización clínica y del hemograma de pacientes con neumonía por COVID-19 en Veracruz, México. *Rev Hematol Mex*. 2020; 21 (4): 205-209.
 - 20.- Kocayigit H, Süner K, Tomak Y, Demir G, Kocayigit I, Yaylacı S, et al. Characteristics and outcomes of critically ill patients with covid-19 in Sakarya, Turkey: a single centre cohort study. *Turk J Med Sci*. 2021 Apr 30;51(2):440-447.
 - 21.- Lieveid A, Azijli K, Teunissen B, Van Haaften R, Kootte R, Van den Berk I, et al. Chest CT in COVID-19 at the ED: Validation of the COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS) and CT severity score: A prospective, multicenter, observational study. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1126-1135.

- 22.- Garbo R, Valent F, Gigli GL, Valente M. Pre-Existing Lymphopenia Increases the Risk of Hospitalization and Death after SARS-CoV-2 Infection. *Infect Dis Rep* [Internet]. 2022 Jan 4;14(1):20–5. Available from: <https://www.mdpi.com/2036-7449/14/1/3>.
- 23.- Martínez-Urbistondo M, Gutiérrez-Rojas Á, Andrés A, Gutiérrez I, Escudero G, García S, et al. Severe Lymphopenia as a Predictor of COVID-19 Mortality in Immunosuppressed Patients. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Aug 15;10(16):3595. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/16/3595>.
- 24.- Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, Mokhtari P, Nemat M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand J Immunol*. 2021;93(2):1–16.
- 25.- Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020;44(9):1792–7.
26. Terpos E, Ntanas-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–47.
- 27.- Tahir Huyut M, Huyut Z, İlkbahar F, Mertoğlu C. What is the impact and efficacy of routine immunological, biochemical and hematological biomarkers as predictors of COVID-19 mortality? *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2022 Apr;105(January):108542. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576922000261>

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. Hoja _____

NOMBRE: _____

FECHA: _____

1.- EDAD:	_____ años	
2.- GENERO:	A. FEMENINO	B. MASCULINO
3.- FECHA DE INICIO DE LOS SINTOMAS :	_____	
4.- NEUMONÍA	A. POSITIVO	B. NEGATIVO
5.- DIAGNOSTICO POR SARS COV2	A. POSITIVO	B. NEGATIVO
6.- LINFOPENIA	A. PRESENTE	B. AUSENTE
7. GRADO DE LINFOPENIA		

[illegible][illegible][illegible]

8. DESENLACE	A. FALLECIMIENTO	B. SUPERVIVENCIA
--------------	------------------	------------------

Anexo 2. Consentimiento informado

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)		
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN			
Nombre del estudio:	Utilidad pronóstica de los niveles de linfopenia máxima en la supervivencia de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos		
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica		
Lugar y fecha:	Centro Medico Nacional "Manual Ávila Camacho" del Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla Puebla. A 01 de Septiembre del 2021		
Número de registro:	En trámite		
Justificación y objetivo del estudio:	Estimado familiar, se invita a participar a su familiar en un estudio que se hará en el área de UCI del Hospital de Especialidades San José. Este estudio consiste en la recopilación de resultados laboratoriales tomados previamente, no involucra la realización de estudios complementarios a los ya recabados durante su estancia.		
Procedimientos:	Si usted acepta que su familiar participe en este estudio, realizaremos lo siguiente: durante su estancia en la UCI, se recabarán los resultados de las muestras de los estudios de sangre que se realizan de manera normal todos los días, con el objetivo de buscar un índice para poder pronosticar mejoría.		
Posibles riesgos y molestias:	Las posibles molestias que su paciente sufrirá serán las propias de las tomas de muestras de sangre, las cuales son de carácter rutinario cada mañana.		
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	El posible beneficio que su paciente tendrá será saber si los resultados específicos de sus muestras de sangre, pueden ayudar a mejorar el pronóstico de vida durante la enfermedad.		
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Usted puede solicitar cualquier informe que desee a los investigadores, así como consultar los resultados que se le vaya dando a su familiar, con el paso de los días.		
Participación o retiro:	Usted tiene la libertad de solicitar que su paciente sea retirado del estudio al momento que lo desee, manteniendo la seguridad de que su paciente seguirá siendo atendido con la misma calidad que los demás pacientes que estén en este estudio.		
Privacidad y confidencialidad:	Usted puede tener la seguridad de que los datos de su familiar no serán utilizados, en forma alguna, para fines de investigación, no se darán a conocer a ninguna persona. Sus datos son totalmente privados.		
En caso de colección de material biológico (si aplica):			
☐	No autoriza que se tome la muestra.		
☐	Si autoriza que se tome la muestra solo para este estudio.		
☐	Si autoriza que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.		
Disponibilidad de tratamiento médico en el domicilio (si aplica):			
Beneficios al término del estudio.			
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:			
Investigador Responsable:			
Colaboradores:			
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx			
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento		
Testigo 1	Testigo 2		
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma		
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio			
Clave: 2810-009-013			

Anexo 3.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Anexo 3.- Cronograma de actividades

[illegible]

Anexo 4.- Descripción de variables

Nombre	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Número de años cumplidos por persona anotados en el expediente	Cuantitativa	Numérica	Años
Sexo	Conjunto de seres vivos que tiene en común una o varias características	Características sexuales primarias	Cualitativa	Dicotómica	Hombre Mujer
Neumonía por SARS COV-2	Infección adquirida del parénquima pulmonar asociada a pruebas diagnósticas positivas para SARS-CoV 2 como lo son: PCR-RT y TAC tórax con compatibilidad por escala de CO-RADS	Síndrome caracterizado por la aparición de fiebre y/o síntomas respiratorios en el contexto de infección asociada a SARS CoV-2	Cualitativa	Nominal	Típica Atípica
Linfopenia máxima	Los valores linfocitarios menores a 1000cels/microlitr o en el torrente sanguíneo durante la estancia en UCI	Los valores linfocitarios menores a 1000cels/microlitro en el torrente sanguíneo durante la estancia en UCI	Cuantitativa	Numérica	0-999 cels/mcl
Supervivencia	Número de sobrevivientes en cierto grupo de personas en determinado periodo de tiempo.	Sobrevida de pacientes derivado de la evolución de la neumonía asociada a SARS COV 2	Cualitativa	Dicotómica	Fallecimiento supervivencia