

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 1

**“ASOCIACIÓN ENTRE LINFOPENIA AL INGRESO
HOSPITALARIO CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON
NEUMONÍA POR COVID 19 EN EL HOSPITAL GENERAL DE
ZONA # 1 DE AGUASCALIENTES”**

TESIS PRESENTADA POR
PABLO RODRÍGUEZ DELGADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
URGENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS

ASESOR:

DR. CARLOS PEREZ CHAVIRA

AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES, A NOVIEMBRE DE 2022.



AGUASCALIENTES, AGS, A NOVIEMBRE DE 2022

**DRA. PAULINA ANDRADE LOZANO
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

P R E S E N T E

Por medio de la presente le informo que la Residente de la Especialidad de Medicina Familiar del Hospital General de Zona No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes.

DR. PABLO RODRIGUEZ DELGADO

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

“ASOCIACIÓN ENTRE LINFOPENIA AL INGRESO HOSPITALARIO CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID 19 EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA # 1 DE AGUASCALIENTES”

Número de Registro: **F-2022-101-053** del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 101.

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: **TESIS.**

El **Dr. Pablo Rodríguez Delgado** asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, cumpliendo con la normatividad de investigación vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sin otro particular, agradezco a usted su atención, enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

A handwritten signature in blue ink that reads 'Carlos Alberto Prado Aguilar'.

**DR CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR
COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE INVESTIGACION EN SALUD**



AGUASCALIENTES, AGS, A NOVIEMBRE 2022

**CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TESIS
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD 101
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No.1, AGUASCALIENTES**

**DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
P R E S E N T E**

Por medio de la presente le informo que la Residente de la Especialidad de Medicina Familiar del Hospital General de Zona No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes.

DR. PABLO RODRIGUEZ DELGADO

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

“ASOCIACIÓN ENTRE LINFOPENIA AL INGRESO HOSPITALARIO CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID 19 EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA # 1 DE AGUASCALIENTES”

Número de Registro: **F-2022-101-053** del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 101.

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: **TESIS.**

El **Dr. Pablo Rodríguez Delgado** asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconvenientes para que se proceda a la impresión definitiva ante al comité que usted preside, para que sean realizados los tramite correspondientes a su especialidad, Sin otro particular, agradezco la atención que sirva a la presente, quedando a sus órdenes para cualquiera aclaración.

ATENTAMENTE:


**DR. CARLOS JAVIER PÉREZ CHAVIRA
ASESOR DE TESIS**



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 10/11/22

NOMBRE: PABLO RODRÍGUEZ DELGADO ID 117619

ESPECIALIDAD: URGENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS LGAC (del posgrado): Atención inicial en urgencias médicas y procedimientos clínicos

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico

TÍTULO: ASOCIACIÓN ENTRE LINFOPENIA AL INGRESO HOSPITALARIO CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID 19 EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA # 1 DE AGUASCALIENTES

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): EVALUACIÓN DE RIESGOS DE MORTALIDAD POR COVID-19

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Si x
No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

Dra. Paulina Andrade Lozano

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

AGRADECIMIENTOS

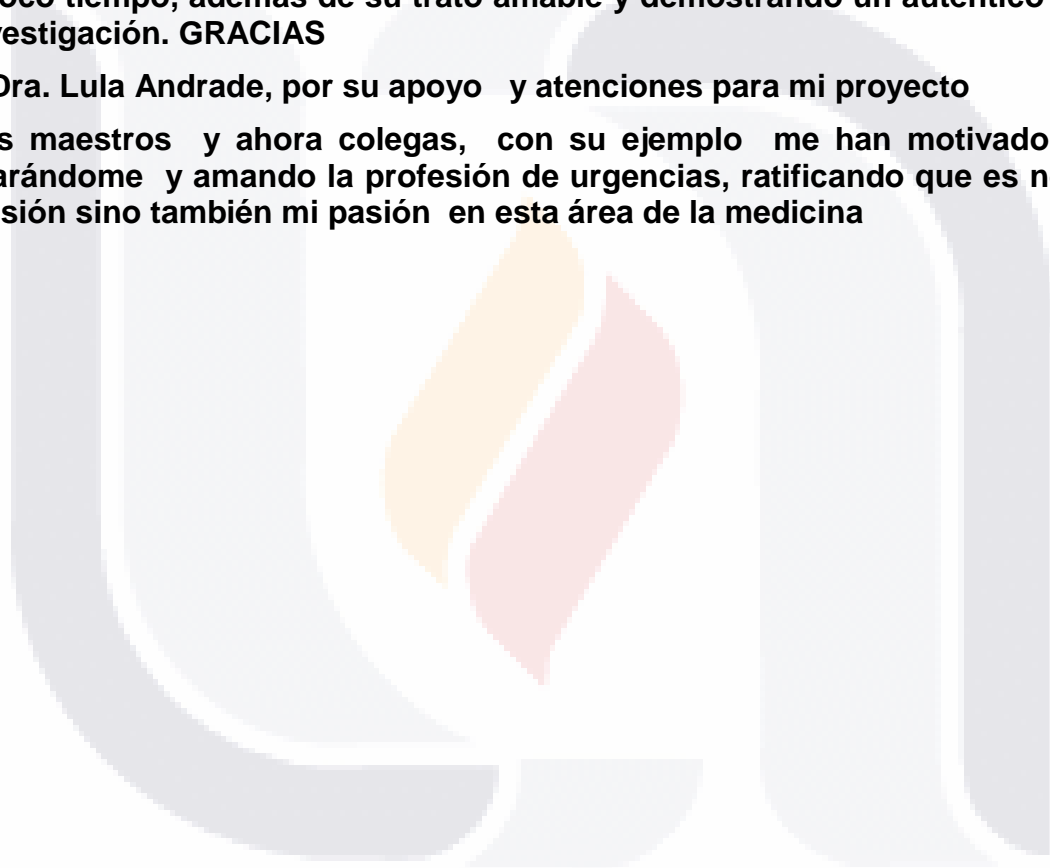
A mi familia, por su apoyo incondicional y fomento a lograr mis objetivos durante todo este tiempo

A mis compañeros de la Especialidad, Dra Abril Mejia, Dra Viridiana Olmos, Dra Natalia Esparza, Dr Cuauhtémoc Lemus y Dr Alejandro Nuño, por ser parte esencial de este logro ya que sin su apoyo y amistad habría sido mas difícil llegar a esta meta, demostrando que no solo son compañeros sino grandes amigos

A la Dra. Georgina Villagrana, por su apoyo en el momento más crítico de esta especialidad ayudándome con paciencia y motivándome a lograr lo inesperado en tan poco tiempo, además de su trato amable y demostrando un auténtico amor por la investigación. GRACIAS

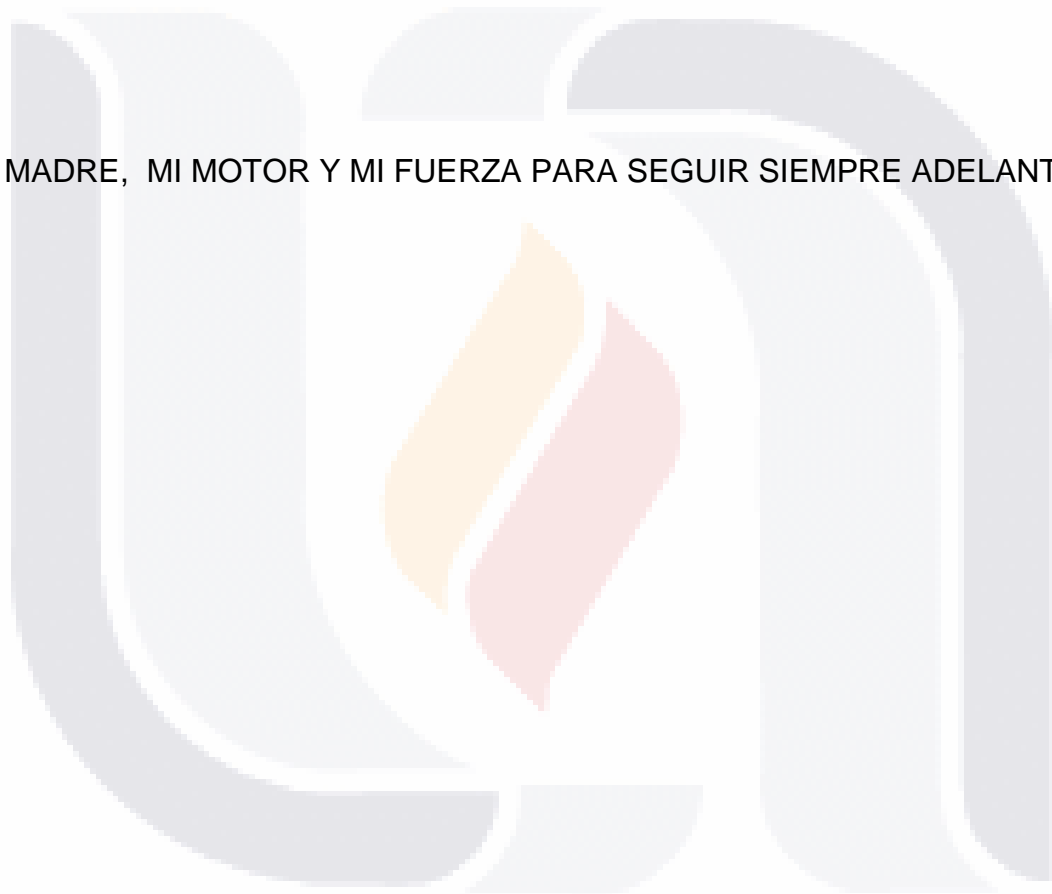
A la Dra. Lula Andrade, por su apoyo y atenciones para mi proyecto

A mis maestros y ahora colegas, con su ejemplo me han motivado a seguir preparándome y amando la profesión de urgencias, ratificando que es no solo mi profesión sino también mi pasión en esta área de la medicina



DEDICATORIA

A MI MADRE, MI MOTOR Y MI FUERZA PARA SEGUIR SIEMPRE ADELANTE



1. INDICE GENERAL

1.	INDICE GENERAL	1
2.	INDICE DE TABLAS	2
3.	INDICE DE GRAFICAS	3
4.	RESUMEN	4
5.	ABSTRACT	5
6.	MARCO TEORICO	6
6.1.	Antecedentes científicos	6
6.2.	Marco teórico	12
6.3.	COVID-19	12
7.	JUSTIFICACIÓN	21
7.1.	Magnitud	21
7.2.	Trascendencia	22
7.3.	Factibilidad	22
7.4.	Vulnerabilidad	22
8.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
8.1.	Pregunta de investigación	24
9.	OBJETIVOS	24
9.1.	Objetivo general	24
9.2.	Objetivos específicos	24
10.	HIPÓTESIS DE TRABAJO	24
10.1.	Hipótesis nula	24
10.2.	Hipótesis alterna	25
11.	MATERIAL Y MÉTODOS.	25
11.1.	Características del lugar donde se realizará el estudio	25
11.2.	Diseño y tipo de estudio	25
11.3.	Universo de estudio	25
11.4.	Población de estudio	25
11.5.	Cálculo del tamaño de muestra	25
11.6.	Muestreo	26
11.7.	Criterios de selección:	26
11.8.	Variables independientes	27

11.9.	Variables dependientes _____	36
11.10.	Análisis Estadístico _____	39
12.	Aspectos éticos _____	40
12.1.	Riesgo del estudio: _____	40
12.2.	Aspectos de Bioseguridad: _____	41
12.3.	Recursos, financiamiento y factibilidad _____	41
12.4.	Recursos humanos _____	41
12.5.	Recursos materiales _____	41
12.6.	Recursos financieros _____	42
12.7.	Factibilidad _____	42
12.8.	Cronograma _____	43
13.	RESULTADOS _____	44
13.1.	Variables sociodemográficas _____	44
13.2.	Variables de estudio _____	46
13.3.	Asociaciones crudas _____	49
13.4.	Asociaciones ajustadas _____	50
14.	DISCUSIÓN _____	51
14.1.	Limitaciones _____	52
15.	CONCLUSION _____	53
16.	GLOSARIO _____	54
17.	BIBLIOGRAFÍA _____	55
18.	ANEXOS _____	60
Anexo A.	Hoja de recolección de datos _____	60
Anexo B.	Carta de Dispensa para no utilización de formato de Consentimiento informado _____	62

2. INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	COVID-RADS _____	17
Tabla 2.	Distribución de la edad por sexo _____	44
Tabla 3.	Signos y síntomas _____	46
Tabla 4.	Estancia hospitalaria por motivo de egreso _____	48
Tabla 5.	Comorbilidades _____	48
Tabla 6.	Asociaciones crudas _____	49
Tabla 7.	Regresión logística _____	50

3. INDICE DE GRAFICAS

<i>Gráfica 1. Distribución del sexo</i>	44
<i>Gráfica 2. Ocupación</i>	45
<i>Gráfica 3. Linfopenia</i>	46
<i>Gráfica 4. Motivos de egreso</i>	47



4. RESUMEN

Introducción: La tasa de mortalidad general por COVID-19 en México es del 9.3%, sin embargo, diversos estudios señalan que la presencia de linfocitopenia es un marcador de severidad y mal pronóstico en estos pacientes. **Objetivo:** Determinar la asociación entre la linfopenia al ingreso hospitalario con la mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 en el HGZ #1 de Aguascalientes. **Material y métodos.** Se ejecutó un estudio transversal comparativo con los registros clínicos de pacientes con neumonía por COVID-19 atendidos en el HGR #1 IMSS Aguascalientes durante el 01 de abril al 31 de diciembre de 2021. Se recolectaron datos sociodemográficos, resultados de biometría hemática al momento del ingreso hospitalario, necesidad de ventilación mecánica, fecha de egreso, última visita o defunción. Se utilizaron odds ratios ajustados mediante regresión logística para el cálculo de la asociación entre las variables. **Resultados.** La muestra estuvo conformada por 736 pacientes mayormente hombres (55.4%) con una edad promedio de 53 años, empleados. La linfopenia se reportó en el 53% de los pacientes y se obtuvieron asociaciones significativas con la hipertensión (ORA=1.619, IC95%=1.129-2.321); el asma (ORA=0.092, IC95%=0.010-0.809) y la linfopenia (ORA=2.12, IC95%=1.168-3.547). **Conclusiones.** Los pacientes con COVID-19 y con linfopenia tienen 2.2 veces más probabilidad de morir, en comparación con los pacientes con COVID-19 sin linfopenia.

Palabras clave: COVID-19; Supervivencia; linfopenia; asociación

5. ABSTRACT

Introduction: The general mortality rate for COVID-19 in Mexico is 9.3%, however, various studies indicate that the presence of lymphocytopenia is a marker of severity and poor prognosis in these patients. **Objective:** To determine the association between lymphopenia at hospital admission and mortality in patients with COVID-19 pneumonia in HGZ #1 of Aguascalientes. **Material and methods.** A cross-sectional comparative study was carried out with the clinical records of patients with COVID-19 pneumonia treated at HGR #1 IMSS Aguascalientes from April 1 to December 31, 2021. Sociodemographic data, blood count results were collected at the time of hospital admission, need for mechanical ventilation, discharge date, last visit or death. Adjusted odds ratios using logistic regression were used to calculate the association between the variables. **Results.** The sample consisted of 736 patients, mostly men (55.4%) with an average age of 53 years, employed. Lymphopenia was reported in 53% of the patients and significant associations with hypertension were obtained (ORA=1.619, 95% CI=1.129-2.321); asthma (ORA=0.092, CI95%=0.010-0.809) and lymphopenia (ORA=2.12, CI95%=1.168-3.547). **Conclusions.** COVID-19 patients with lymphopenia are 2.2 times more likely to die, compared to COVID-19 patients without lymphopenia.

Keywords: COVID-19; Survival; lymphopenia; association

6. MARCO TEORICO

6.1. Antecedentes científicos

Chen T et al, 2020, en una de las primeras series de pacientes con COVID-19 identificó una correlación entre la severidad del cuadro y la linfopenia, e incluso se observó que en poblaciones pediátricas donde la mortalidad es extremadamente baja, es raro encontrar linfopenia, mientras que en el otro extremo, en pacientes de la tercera edad que suelen cursar con cuadros severos y mortalidades elevadas, es altamente frecuente el hallazgo de la linfopenia, además de otros marcadores de la inflamación como la interleucina (IL) 2 entre otras citoquinas, además de otros parámetros bioquímicos como el lactato, deshidrogenasa láctica y dímero-D (1).

Hou H et al. 2020, reportó que las biometrías hemáticas y químicas sanguínea de los pacientes COVID-19 muestran que los leucocitos, neutrófilos, procalcitonina (PCT), proteína C-reactiva (CRP) y ferritina están significativamente aumentados, mientras que los linfocitos están significativamente disminuidos en pacientes graves y críticos en comparación con pacientes con cuadro leve; con excepción de la IL-1 β el resto de las citoquinas también se encuentra elevado en los estados graves y críticos de COVID-19. Se identificó además que el IL-2R guardó relación positiva leve con el resto de los marcadores las citoquinas, pero fue mayor en sentido inverso con el recuento de linfocitos, y por tanto el índice IL-2R/linfocitos estuvo marcadamente diferenciado según la gravedad de los pacientes; sin embargo, el análisis de regresión logística multivariable no mostró que alguno de los marcadores de inflamación o la cifra de linfocitos aumentara el riesgo de COVID-19 por sí solo (OR: 1.26 veces, IC95%: 0.7412-2.1499, $p=0.3911$), aunque si el índice IL-2R/linfocito, incrementando el riesgo 1.0013 veces más (OR: 1.0013, IC95%: 1.0005 - 1.0021, $p=0.0020$) (2).

Härter G, et al. 2020, señala que la linfocitopenia presentada en los pacientes COVID-19 parece ser particularmente de linfocitos T, esto debido a que en pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que llevaban un adecuado tratamiento antirretroviral y niveles adecuados de linfocitos T CD4+ el curso clínico era

benéfico, en comparación a quienes presentaban CD4+ bajos y ameritaron estancia en UCI o fallecieron. Por otro lado, pacientes con esclerosis múltiple que recibían ocrelizumab, un anti-CD20 (marcador de linfocitos B), o portadores de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) que impide la maduración de los linfocitos B, mostraron cursos clínicos leves de COVID-19 con una óptima recuperación, lo que sugiere que a pesar de una deficiencia de linfocitos B, esto no parece alterar el curso clínico de la enfermedad (3).

Kaplan D, et al 2020 Un estudio efectuado en nuestro país señaló que la tasa de mortalidad y neumonías presentaban un patrón parabólico con relación a los días de inicio de los síntomas e ingreso hospitalario, la mortalidad general y casos con neumonía para aquellos que se presentaron dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas fue del 5,2%, incrementando el riesgo de muerte 1.75 veces (OR: 1.75 [1.55–1.98], $p < 0.001$) y 22.5%, incrementando el riesgo 1.49 veces (OR: 1.49 [1.39–1.58], $p < 0.001$) respectivamente, reduciéndose al 2,5% y 14% si el paciente acudió cuando el inicio de los síntomas fue entre 1 y 3 días, y volviéndose a incrementar la tasa al 3,6%, incrementando el riesgo 1.53 veces (OR: 1.53 [1.37–1.70], $p < 0.001$) y 19.5%, con un riesgo mayor por 1.48 veces (OR: 1.48 [1.41–1.56], $p < 0.001$) en el grupo de 4 a 7 días, y al 4.1% con riesgo aumentado 1.67 veces (OR: 1.67 [1.44–1.94], $p < 0.001$) y 20.6% con riesgo de 1.57 veces aumentado (OR: 1.57 [1.46–1.69], $p < 0.001$) cuando los pacientes ingresaron después de 7 días de síntomas. El grupo de presentación tardía tuvo un 59 % más de posibilidades de ingreso en la UCI si se presentó después de 7 días en comparación con la presentación entre 1 y 3 días (4).

Niu et al 2022. Realizaron un análisis retrospectivo de más de cuatro mil pacientes con COVID-19, fue un estudio observacional retrospectivo de un solo centro de pacientes consecutivos que fueron hospitalizados con un diagnóstico de COVID-19 en Hollywood, Florida, del 7 de marzo de 2020 al 18 de enero de 2021 en pacientes diagnosticados mediante PCR, los criterios de exclusión incluían edad menor de 18 años, cualquier enfermedad hematológica que generara alteración de la respuesta inmune. En el momento del ingreso hospitalario, la media absoluta de linfocitos de la población de estudio era de $1,18 \times 10^9/L$ con una mediana de $1,1 \times 10^9/L$. la población total fue de 4485 pacientes de los cuales 2409 (53,7%) pacientes tenían linfopenia

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

y 2076 (46,3%) pacientes no tenían linfopenia definiendo esta última como un conteo total de menos de $1,1 \times 10^9$. En comparación con los pacientes sin linfopenia, los pacientes con linfopenia tendían a ser significativamente mayores, más hombres e hispanos. Este subgrupo de pacientes también tenía un perfil de comorbilidad significativamente más alto, que incluía hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad de las arterias coronarias, obesidad y tabaquismo. La diabetes mellitus y la malignidad fueron dos comorbilidades que no difirieron significativamente entre pacientes con linfopenia y sin ella, de los pacientes que presentaron la linfopenia fueron 1413 hombres y 996 mujeres, la medida de edad fue de 64 años (52-75), también reportan que de la raza hispana presentaron mayor predisposición a tener la linfopenia respecto a otras razas como caucásicos y negros teniendo un total de pacientes hispanos 2146 de los cuales 1244 presentaron la linfopenia, de raza negra fueron 1358 y solo 593 presentaron la linfopenia a su ingreso. Los recuentos de linfocitos al ingreso fueron significativamente más bajos en los pacientes que fallecieron y en los que requirieron ingreso en la UCI, ventilación mecánica invasiva o diálisis (todos $p < 0,001$). Un análisis de correlación de rangos de Kendall demostró una correlación inversa entre los recuentos de linfocitos y la mortalidad hospitalaria (coeficiente de correlación, $-0,161$, $p < 0,001$), admisión en la UCI (coeficiente de correlación, $-0,134$, $p < 0,001$), ventilación mecánica invasiva (coeficiente de correlación, $-0,133$, $p < 0,001$), necesidad de diálisis (coeficiente de correlación, $-0,068$, $p < 0,001$) y $2,19$ (IC 95 %, $1,76-2,72$) para mortalidad hospitalaria, respectivamente, en comparación con personas que no tenían linfopenia (5)

Ghizlane et al 2021 Realizan un estudio retrospectivo donde incluyó pacientes diagnosticados con Covid-19 e ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Centro Hospitalario Universitario Mohammed VI de Oujda, Marruecos, desde el 1 de marzo de 2020, al 31 de diciembre de 2020. El total de pacientes fueron 589 casos hospitalizados en unidad de cuidados intensivos para manejo de insuficiencia respiratoria aguda por neumonía por COVID-19. De ellos, 357 pacientes (60,6%) presentaban linfopenia a su ingreso en la UCI mientras que 232 pacientes (39,4%) presentaban recuentos de linfocitos normales La leucopenia se definió como un

recuento de glóbulos blancos $<4,0 \times 10^9/L$. La mediana de edad de los pacientes con linfopenia al ingreso fue de 65 años ((IQR: 56–76) frente a 62 años (IQR: 47–70) en el grupo sin linfopenia), lo que significa una edad significativamente mayor que los pacientes sin linfopenia ($P < 0,0001$). Los hombres predominaron en el grupo con linfopenia (74,2 % vs 55,6 % en el grupo sin linfopenia) y se consideró significativo ($P < 0,0001$) en comparación con las mujeres con 25,8 % en el grupo con linfopenia. De los pacientes con linfopenia se dieron de alta 221 (61.9%) y fallecieron 136 (38.1%) comparado con los pacientes sin linfopenia donde 175 (75.4%) se dieron de alta y solo 57 (24.6%) fallecieron (6)

Lee et al 2021 Realizaron un estudio de cohorte longitudinal a nivel nacional con pacientes con COVID-19 en Corea del Sur cuyos datos incluían características clínicas detalladas, historial médico, hemogramas completos con recuento de linfocitos, la gravedad del curso de la enfermedad y periodos de hospitalización. Ellos catalogaron la linfopenia como recuento absoluto de linfocitos [ALC] $< 1000/mm^3$ y sin linfopenia (ALC: $\geq 1000/mm^3$). Una prueba de rango logarítmico mostró que la tasa de supervivencia general (SG) a los 28 días para los pacientes con linfopenia (82,6 %; IC 95 %, 79,8–85,6; $n = 786$) fue significativamente más baja que la de los pacientes sin linfopenia (98,0 %; IC 95%, 97,4–98,5, $n = 3266$, $p < 0.001$). Los 4052 pacientes de la cohorte total se clasificaron en tres grupos según su recuento absoluto de linfocitos (ALC) al ingreso: grupo (I) pacientes con linfopenia grave (ALC $< 500/mm^3$): $n = 110$, grupo (II) pacientes con linfopenia de leve a moderada (ALC, ≥ 500 — $<1000/mm^3$): $n = 676$, y grupo (III) pacientes sin linfopenia (ALC $\geq 1000/mm^3$, $n = 3266$). Dentro de las variables que ellos reportan se encuentra que la mayor prevalencia de edad es en mayores de 60 años y en el grupo II es la mayor población con 216 pacientes, reportan también que la mayor incidencia fue en hombres de los cuales los grupos II y III se encontraron en igualdad de pacientes con 192, los principales síntomas de ingreso en los tres grupos fueron la disnea y el esputo presentándose en el 34%, 31% y 33% respectivamente del total de pacientes graves. Del total de la cohorte ($n = 770$), el 21% de los pacientes ($n = 162$) fallecieron por COVID-19 durante la hospitalización. La tasa de mortalidad fue significativamente mayor en el grupo I (44 de pacientes

fallecidos, 40%), seguido del grupo II (75 de pacientes fallecidos, 22,7%) y el grupo III (45 de pacientes fallecidos, 13,0%) ($p < 0,001$). Los análisis de Kaplan-Meier también revelaron una supervivencia general inferior en el grupo con linfopenia más grave ($p < 0,001$), con tasas de supervivencia general a los 28 días del grupo I de la siguiente manera: 62,7 % (IC del 95 %, 54,0–72,9 %), grupo II : 79,9 % (IC 95 %, 75,4–84,7), y grupo III: 89,0 % (IC 95 %, 85,6–92,5) (7)

Toori et al 2021 En este estudio transversal se incluyeron un total de 874 pacientes con COVID RT-PCR positivos ingresados en el KRL Hospital Islamabad desde abril de 2020 hasta agosto de 2020. La linfopenia se definió como <1100 células/micro-L. La definición de Linfopenia adaptada es <1100 células/micro-L. La linfopenia se documentó el día de la admisión y luego se realizaron pruebas seriadas durante la estancia en el hospital La edad media de los pacientes fue de $40 \pm 12,3$ años (12 - 87 años). La mayoría eran hombres, es decir, el 96% y solo el 4% eran mujeres. Del total de pacientes ingresados, el 73,9% ($n=646$) estaban asintomáticos mientras que el 26,1% ($n=228$) eran sintomáticos. Entre los sintomáticos, los síntomas más frecuentes fueron fiebre 87,3% ($n=199$), tos 54,8% ($n=125$), disnea 32% ($n=73$), mialgia 28,5% ($n=65$), amenaza dolorosa 16,7% ($n=38$), diarrea y vómitos 5,2% ($n=12$), cefalea 3,1% ($n=7$), rinorrea 2,2% ($n=5$) y hemoptisis 0,41% ($n=1$), en orden de frecuencia decreciente.

Al revisar las comorbilidades, el 84 % ($n=734$) de los pacientes no tenía premorbididad, mientras que el 16 % ($n=140$) tenía afecciones médicas crónicas subyacentes. Las condiciones premórbidas reportadas fueron diabetes mellitus en 8,7% ($n=76$), hipertensión arterial en 8,2% ($n=72$), cardiopatía isquémica en 2,9% ($n=25$), enfermedad respiratoria crónica en 2,5% ($n=22$).), enfermedad renal crónica en 1,7% ($n=15$), enfermedad hepática crónica en 0,5% ($n=4$), enfermedad neuropsiquiátrica crónica en 0,2% ($n=2$) y malignidad 0,1% ($n=1$)

En cuanto a la gravedad de la enfermedad, el 73,9% ($n=646$) estaban asintomáticos, el 16,7% ($n=146$) tenían enfermedad leve, el 4,5% ($n=39$) tenían enfermedad moderada y el 4,9% ($n=43$) tenían enfermedad grave. El 98,2% ($N=858$) de los pacientes se recuperaron mientras que el 1,8% ($n=16$) de los pacientes fallecieron.

La linfopenia estuvo presente en el 6,9% ($n=60$) del total de pacientes. Entre los

pacientes que fallecieron por COVID-19, se encontró que la mayoría (56,3 %) tenía linfopenia. El grupo recuperado tuvo menos casos de linfopenia. (8)

Simon et al 2022 realizan un estudio con el objetivo de determinar el valor pronóstico del linfocito desde el ingreso en el servicio de urgencias para la mortalidad y la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, este estudio se realiza mediante un estudio retrospectivo y multicéntrico en seis grandes hospitales del noreste de Francia (Hospital Regional Universitario de Estrasburgo, Hospital Regional Universitario de Reims, Hospital Colmar, Hospital Nord Franche-Comté, Hospital Regional Metz-Thionville y Hospital Haguenau). Se incluyeron pacientes hospitalizados y con un diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2. La muestra fue un total de 1035 pacientes fueron incluidos en este estudio, los pacientes tenían una mediana de edad de 69 (58-79) años y era predominantemente masculina (58,9%, IC 95%: (55,8-61,8), más de la mitad de los pacientes (56,7%) tenían hipertensión arterial, más de una cuarta parte de ellos (26,7%) tenían antecedentes de diabetes y 23,2% presentaban insuficiencia renal preexistente. Al ingreso, la mediana del recuento de linfocitos fue significativamente menor en el grupo que presentaba enfermedad grave en comparación con el grupo de enfermedad moderada $780/\text{mm}^3$ (590–1123) $p = 0,003$, frente a $900/\text{mm}^3$ (640–1220). Nuestros hallazgos fueron similares en H-24: $800/\text{mm}^3$ (570-1110) versus $1010/\text{mm}^3$ (710-1360), $p < 0,001$. Los hallazgos reportados se reportan que de los 428 pacientes con linfopenia severa (menor de $800/\text{mm}^3$) fallecieron 79 pacientes lo cual es un 25% más respecto a los pacientes sin linfopenia. (9)

6.2. Marco teórico

6.2.1. SARS-CoV2

El SARS-CoV-2 es un virus RNA de cadena positiva con un diámetro de aproximadamente 120 nm y está compuesto por al menos 11 ORF (Open Reading Frames) o marcos de lectura abierta; posee cuatro proteínas principales y de interés: la proteína spike (S), proteína de cubierta (E), proteína de membrana (M) y la proteína de nucleocápside. La proteína spike (S) utiliza el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina tipo 2 (ECA-2) como receptor de superficie. La unión de esta proteína a dicho receptor es fundamental para determinar el tropismo del hospedero (10).

El SARS-CoV2 presenta una elevada tasa de contagios, bastando solamente de 15 a 50 segundos para que una persona portadora del virus pueda infectar a otro individuo (11). Inicialmente, el número básico de reproducción de la infección (R_0) fue estimado en 2.24 casos nuevos generados por caso (95% IC: 1.96 -2.55), cifra que fue incrementándose hasta 3.58 (95% IC: 2.89 a 4.39) según aumentaba el número de contagios a nivel mundial (12). Sin embargo, a finales de enero del 2021, con la implementación de medidas de restricción de viajes, la transmisión disminuyó a un R_0 de 1.05 (0.41- 2.39).(13)

6.3. COVID-19

6.3.1. Surgimiento de la pandemia

A finales del 2019 en la ciudad de Wuhan, China, se presentó un brote de casos de neumonía grave que compartían un cuadro clínico inespecífico compuesto por alteración respiratoria progresiva grave, fiebre, mialgias y fatiga, la fuente de contagio común fue el mercado de comida de Wuhan, China; y tras el aislamiento microbiológico de los primeros pacientes, se identificó que el agente causal pertenecía a la subfamilia Coronavirinae, a la familia Coronaviridae y a la orden Nidoviral, denominándose

originalmente como 2019-nCoV, y posteriormente renombrado como SARS-CoV-2 debido a estar emparentado en filogenia y taxonomía con el coronavirus SARS-CoV, el agente causal del síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés), que años antes había ocasionado una epidemia a menor escala en Oriente (14).

La incidencia de la nueva enfermedad aumentó exponencialmente al interior del primer país donde surgió (China), y pronto comenzaron a detectarse casos en otros países vecinos, siendo los primeros casos internacionales en Tailandia el 13 de enero y en Japón el 16 de enero, y antes de finales de mes la dispersión alcanza niveles intercontinentales: 21 de enero en Estados Unidos, y en Francia el 24 de enero. El 11 de febrero de 2021, la Organización Mundial de la Salud determinó que el cuadro clínico ocasionado por el SARS-CoV-2 se denominaría COVID-19, y justamente un mes después, el 11 de marzo, ante la imposibilidad de detener la transmisión entre los países y el rápido incremento de casos, emite la declaratoria de pandemia debido al COVID-19.(15)

El primer caso en México fue registrado oficialmente el 28 de febrero, tratándose de un hombre de 35 años atendido en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), quien fue egresado días después sin complicaciones y bajo vigilancia de sus contactos. Tras este primer caso se dio inicio a la primera fase de la pandemia en México, donde se emitieron comunicados en medios masivos de comunicación para prevenir a la población; ante el aumento desmedido de casos locales, cercanos a casos importados, el 24 de marzo del 2020 el inicio de la fase 2, donde se reforzó la importancia de las medidas de higiene y se solicitó a empresas y gobiernos favorecer el trabajo desde casa y reducir reuniones masivas; sin embargo, el 4 de abril del 2020 da inicio la fase de la pandemia en México, al registrarse más de 1,000 casos nuevos en 1 solo día, con lo que se instauran medidas no obligatorias de confinamiento en domicilio (16).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a nivel mundial se han reportado 122,992,844 casos confirmados y 2, 711, 071 defunciones a nivel mundial hasta fines de 2021. En México se han reportado 2,193,639 casos confirmados, de los cuales

197,827 han resultado en defunciones, encabezando la lista de los países más afectados al presentar una tasa de letalidad del 9.0% (17).

6.3.2. Cuadro clínico

El COVID-19 no posee un cuadro clínico específico, reportándose síntomas atípicos o poco frecuentes, sobre todo en pacientes que se referían previamente asintomáticos, todo ello dificulta en gran medida el diagnóstico, sin embargo, la mayoría de los casos convergen en el cuadro clínico de una enfermedad respiratoria, siendo los síntomas más frecuentes: fiebre (78%), tos (63%), fatiga (21%), mialgia (28%), dolor faríngeo (26%) y diarrea (6%). Entre el 10-30% de pacientes permanecen asintomáticos, y de aquellos que presentan sintomatología respiratoria, algunos llegarán a desarrollar un cuadro de neumonía y un 10% de ellos ameritará apoyo ventilatorio. El tiempo promedio entre la exposición y adquisición de la enfermedad hasta el inicio de los síntomas es de cuatro días (rango de 3 a 5 días), y la media de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la disnea es de aproximadamente 5 días y para el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es de 8 días (18,19).

La gravedad del cuadro de COVID-19 se puede clasificar de la siguiente manera:

- *Etapa I o fase de infección temprana:* Cuadro con al menos un signo o síntoma mayor: fiebre $\geq 38^{\circ}$, tos seca, disnea o cefalea, más al menos un signo o síntoma menor: odinofagia, mialgias, artralgias, dolor torácico, escalofríos, rinorrea, conjuntivitis, anosmia, disgeusia. Sin alteraciones en estudios de imagen. Por laboratorio se presenta: linfopenia, aumento del tiempo de protrombina, dímero D y LDH. En esta etapa se sugiere manejo ambulatorio con tratamiento médico de soporte.
- *Etapa II o fase pulmonar:* Presencia de disnea, dolor torácico, taquipnea. En cuanto a laboratorio e imagen se puede presentar un CURB < 2 puntos, saturación de oxígeno de 90%, transaminasemia, leucopenia, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, niveles de procalcitonina bajos, proteína C reactiva baja. Se debe investigar presencia de sobreinfección y abordar al

paciente según sus comorbilidades.

- Etapa III o fase inflamatoria o de tormenta de citocinas: Caracterizada por presencia de SDRA, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, neumonía grave con una frecuencia respiratoria de ≥ 30 rpm, una puntuación qSOFA > 2 puntos y datos de falla orgánica o choque. Durante esta fase los pacientes presentan un CURB 65 > 2 puntos, saturación de oxígeno $< 90\%$, con índices de oxigenación ≤ 300 , elevación de marcadores inflamatorios como de proteína C reactiva, LDH, dímero D, ferritina, troponinas, enzimas hepáticas. Estudios de imagen con opacidades bilaterales, afección en parches o consolidación bilateral. Se debe investigar presencia de sobreinfección y abordar al paciente según sus comorbilidades (20).

Aún los pacientes con cuadros leves a moderados de COVID-19 están en riesgo de desarrollar neumonía viral, hasta el 26.8% de los pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19 en forma leve a moderada evolucionaron a neumonía en una mediana de 3.5 días de hospitalización. Los signos y síntomas no son buenos predictores, ya que hasta el 67% de los pacientes permanecen afebriles e incluso el 9% se reportaba aún asintomático a pesar de los hallazgos patológicos en estudios de imagen (21).

6.3.3. Diagnóstico

Acorde a los lineamientos en México y recomendaciones de la OMS, ante la presencia de 2 o más síntomas sugestivos de COVID-19 se deben efectuar pruebas diagnósticas para confirmar la infección por el SARS-CoV2. Gracias a la rápida secuenciación y difusión del código genético del SARS-CoV2 se desarrollaron diversas pruebas diagnósticas rápidamente, siendo el estándar de oro la prueba de reacción de la polimerasa reversa en tiempo real (RT-PCR) con una sensibilidad del 68% y especificidad del 99%. Las pruebas de detección de antígenos virales (basadas en la detección de la glicoproteína S, proteína M o N en hisopados) poseen sensibilidades del 80% y especificidad del 100%. Por último y poco recomendables actualmente, se tienen a las pruebas de detección de antígenos (IgG/IgM) con sensibilidades del 89.2% y especificidad del 100%.(22,23)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Resulta indispensable efectuar estudios de imagen en estos pacientes, los hallazgos típicos de la infección asintomática por SARS-CoV-2 en la tomografía de tórax (TC) son imágenes de opacidades en vidrio deslustrado (50%), sombras de rayas en los pulmones (20,8%) y el 29,2% no presenta cambios significativos en sus imágenes de TC.(24) Los pacientes sintomáticos también presentan consolidación, nódulos, derrame pleural, linfadenopatía torácica, enfermedad pulmonar como fibrosis o enfisema o una combinación de opacidades en vidrio deslustrado y consolidación.(25)

La tomografía computarizada (TC) de tórax en fase simple debe ser el estudio de imagen de primera elección a efectuarse en estos pacientes debido a su alta sensibilidad, especificidad y precisión de aproximadamente 97%, 25% y 68% respectivamente para detectar datos de neumonía viral, además de resultar diagnóstica permite obtener información sobre la severidad, complicaciones y otros hallazgos asociados (26).

Los primeros hospitales que manejaron pacientes COVID-19 desarrollaron un sistema de puntajes para describir la extensión por lóbulos debido al COVID-19, para ello se evaluaba y sumaban puntos por cada zona pulmonar (6 en total) según la proporción del parénquima afectado: 0 como normal, menos de 25% como 1, 25-50% como 2 puntos, 50-75% como 3 puntos y mayor de 75% como 4. A esta escala de 4 puntos se le multiplicaba la siguiente escala de 3 puntos: atenuación normal (1 punto), vidrio despulido (2 puntos) y consolidación (3 puntos). El resultado es un puntaje total acumulativo con un rango de 0 a 72 (27).

En México, el INER propuso una escala similar a la mencionada previamente, aunque las evaluaciones se basan en los lóbulos pulmonares (5 en total) en lugar de zonas, y asignando los siguientes puntos según el grado de severidad y el grado de progresión: 1 punto: Menor o igual a 5%, 2 puntos: mayor de 5-25%, 3 puntos: mayor de 25 a 50%, 4 puntos: mayor de 50 a 75% y 5 puntos: mayor de 75%. Una vez evaluado cada uno de los lóbulos se suma el puntaje obteniendo un valor final al cual se le clasifica según el grado de afectación como leve de 1 a 5 puntos, moderado de 5 a 15 puntos y severo mayor de 15 puntos (28).

Ante la necesidad de un sistema unificado y de fácil interpretación para todos los profesionales de la salud, se diseñó el COVID-RADS (COVID Reporting And Data System) como un sistema de reporte de resultados con 5 niveles de gradación, cada uno de ellos se corresponde con el nivel de sospecha de COVID-19, siendo el COVID-RADS 3 el máximo y altamente sugestivo de infección activa por COVID-19 (29).

Tabla 1. COVID-RADS

COVID-RADS	Nivel sospecha	Hallazgo en TC	Descripción
0	Bajo	Tórax normal	
1	Bajo	Hallazgos atípicos	<ul style="list-style-type: none"> - Derrame pleural - Cavidad - Nódulo(s) pulmonar(es) - Patrón nodular - Linfadenopatía - Distribución peribroncovascular - Signo de la aureola - Signo de árbol en brote - Bronquiectasias - Secreciones de las vías respiratorias - Enfisema pulmonar - Fibrosis pulmonar - Engrosamiento pleural aislado - Neumotórax - Derrame pericárdico

2A	Moderado	Hallazgos bastante típicos	<ul style="list-style-type: none">-Opacidad de vidrio esmerilado (OVE)-Consolidación sin OVE (tardía/complicada)- Engrosamiento pleural focal- Agrandamiento vascular- Broncograma aéreo- Engrosamiento de la pared bronquial <p>-Estadio de pulmón blanco (tardío/complicado)</p>
-----------	----------	----------------------------	---



			-Bandas fibróticas parenquimatosas (tardías/remisión)
2B	Moderado	Combinación de hallazgos atípicos con hallazgos típicos/bastante típicos	
3	Alto	Hallazgos típicos	<ul style="list-style-type: none"> - OVE multifocal - OVE con consolidación superpuesta -Patrón predominante de consolidación (tardío/complicado) -Opacidades lineales (tardías/complicadas) - Patrón de pavimentación loco (tardío/complicado) - Signo de azúcar derretido (tardío/remisión)

6.3.4. Linfopenia y COVID-19

Se han postulado diversas teorías sobre los mecanismos que conllevan a la linfocitopenia en pacientes COVID-19, entre las que destacan las mencionadas a continuación desde las que cuentan con mayor evidencia y sustento a las más especulativas:

- Tormenta de citoquinas, particularmente de IL-6. La infección por el SARS-CoV2 activa las vías de respuesta inflamatorias dependientes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e IL-6, siendo esta última una importante reguladora de los linfocitos al interactuar con los receptores Fas-FasL que controlan la apoptosis. Las autopsias de pacientes COVID-19 reportan que en los órganos linfoides se encontró muerte masiva de linfocitos debido a niveles inusualmente elevados de IL-6 en interacción con Fas-FasL. Clínicamente también se ha encontrado evidencia al respecto, ya que en los pacientes que

reciben Tocilizumab, un antagonista de IL-6, las cifras de linfocitos circulantes se incrementan (27).

- Agotamiento de linfocitos. Los linfocitos T CD4+ y CD8+ muestran una expresión incrementada de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y de la inmunoglobulina de células T y dominio de mucina 3 (Tim-3), y en caso particular de los CD8+ sobre expresan la proteína NKG2A, todos ellos son marcadores de agotamiento linfocitario, expresándose en niveles que correlacionan con la severidad de la enfermedad (33).
- Infección de linfocitos T. Estudios in vitro señalan que el SARS-CoV2 es capaz de infectar a determinadas estirpes de los linfocitos T por contener el receptor ECA2, sin embargo, estudios in vivo han encontrado que a pesar de lograrse la infección y penetración del virus en los linfocitos, no hay replicación viral (34).
- Interferencia con la replicación de linfocitos T. Un informe sugiere que algunos genes involucrados en la activación y función de las células T, como MAP2K7 y SOS1, están regulados a la baja en las células T de pacientes graves con COVID-19 como efecto secundario de la tormenta de citoquinas inflamatorias, además la expresión de la mayoría de estos genes volvió a niveles normales tras la recuperación (35).

7. JUSTIFICACIÓN

7.1. Magnitud

En el mundo al 18 de febrero de 2020 han ocurrido 418,650, 474 casos confirmados de COVID-19, y con una tasa de mortalidad el 1.4% ha ocasionado 5,856, 224 defunciones, y en el caso particular de México las cifras son de 5,413,425 casos totales y 315,688 muertes, atravesando por la 4ª ola de la pandemia local, con una tasa de incidencia de 4,160.4 casos por cada 100,000 habitantes (16), lo que lo convierte en uno de los principales motivos de consulta en las unidades médicas de todos los niveles de atención.

La pandemia ha puesto a prueba al sistema de salud en México, debido a la alta demanda de atención por COVID-19 los servicios suelen saturarse rápidamente (31), incluso se ha detectado que el IMSS al ser la entidad de salud que brinda atención a una proporción importante de la población posee una de las tasas de mortalidad más elevada respecto al resto de instituciones de salud (30), por tanto resulta indispensable que el médico de urgencias posea de elementos que brinden mayor certeza a las decisiones clínicas de los pacientes que ameritan un mayor esfuerzo terapéutico debido al elevado riesgo de muerte o complicaciones. El HGZ #1 de Aguascalientes fue uno de las primeras unidades médicas del estado en brindar atención a los pacientes COVID-19, siendo líder regional para la atención de estos pacientes.

Para febrero de 2020 han ocurrido 5,856, 224 defunciones de pacientes con infección por COVID-19, estableciéndose una tasa de mortalidad el 1.4% (16); en el caso de México, Salinas-Escudero G et al analizó los datos públicos del sistema de vigilancia epidemiológica e identificó una tasa general de mortalidad del 9.37%, además la presencia de neumonía fue más frecuente entre los pacientes fallecidos vs los sobrevivientes (75.33% vs 24.76%, $p < 0.001$), y de todas las instituciones de salud en el IMSS se registró también la mayor proporción de fallecimientos (42.65%, $p < 0.001$) (30).

7.2. Trascendencia

La ejecución de esta investigación nos permitirá conocer si un parámetro de la biometría hemática sirve como marcador pronóstico de mortalidad en los pacientes COVID-19, y de resultar cierta nuestra hipótesis podría servir como sustento para ejecutar de forma rutinaria la biometría hemática como auxiliar diagnóstico en estos pacientes y facilitar el triage COVID-19, detectando casos donde deberán encaminarse de forma más intensa y efectiva el manejo terapéutico. Esto podría traer por consiguiente una mejora en la supervivencia de los pacientes, y para el IMSS resultar en un manejo óptimo de los pacientes, al brindar a los médicos de urgencias un elemento de mayor solidez para determinar el manejo y destino de los pacientes.

7.3. Factibilidad

El presente estudio resulta factible ya que el HGZ #1 es una unidad regional de referencia en Aguascalientes, siendo de las unidades dedicadas a la atención a pacientes COVID-19 durante la pandemia.

La ejecución no requiere ningún gasto adicional para la institución. El Investigador principal cuenta con la experiencia clínica y académica necesaria para la óptima conducción de esta investigación.

7.4. Vulnerabilidad

Al tratarse este de un estudio retrospectivo, la mayor vulnerabilidad sería la integridad de la información, ya que dependemos de que los registros clínicos, los cuales, por omisión, saturación del servicio y demás factores no siempre se consignan de forma correcta o legible, sin embargo, considerando las políticas de llenado, orden y cuidado del expediente del paciente al interior del HGZ #1 esperamos que la mayoría de casos a revisar cuente con toda la información completa y legible.

8. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tasa de letalidad mundial por COVID-19 a febrero de 2022 se estima en el 1.4%, y para México se eleva la estimación hasta el 9.37% debido a una compleja serie de factores como la alta prevalencia de obesidad, diabetes e hipertensión, entre otros como la dificultad para el acceso oportuno a la atención médica, esto último derivado de una constante saturación de los servicios de urgencias por la alta demanda que existe en estas áreas.

La infección por COVID-19 es capaz de desencadenar una tormenta de citoquinas, particularmente de IL-6 (reguladora de linfocitos), además de depletar la serie linfocitaria mediante el agotamiento celular, particularmente de los linfocitos CD8+, así como infección directa del linfocito cuyo desenlace será la lisis celular al término de la replicación viral; todo ello confluirá y derivará en el desarrollo de linfopenia en estos pacientes (32). Por ello investigaciones previas han intentado fallidamente identificar si la linfopenia se asocia con mayor riesgo de muerte en estos pacientes (3).

Se ha buscado de elementos que permitan identificar a los pacientes con alto riesgo de complicaciones o muerte, para así poder prestar un manejo especializado de forma oportuna; idealmente debe de tratarse de un elemento que sea de fácil obtención en casi cualquier nivel de atención, como lo pueden ser los parámetros de la biometría hemática, específicamente las cifras de linfocitos, que en estudios previos en los países donde comenzó la pandemia demostró incrementar el riesgo de muerte intrahospitalaria.

El HGZ #1 de Aguascalientes fue de las unidades medidas del estado líder en la atención de pacientes COVID-19 desde el inicio de la pandemia, sin embargo, poco se ha caracterizado sobre los factores asociados a mayor o menor mortalidad en estos pacientes, lo que permita ajustar sus protocolos de atención.

Considerando el contexto presentado previamente, es que surge la siguiente pregunta de investigación:

8.1. Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre linfopenia al ingreso hospitalario con la mortalidad en pacientes que presentaron Neumonía por COVID 19 en el Hospital General de Zona# 1 de Aguascalientes?

9. OBJETIVOS

9.1. Objetivo general

Determinar la asociación entre la linfopenia al ingreso hospitalario y la mortalidad en pacientes que presentaron Neumonía por COVID 19 en el Hospital General de Zona # 1 de Aguascalientes.

9.2. Objetivos específicos

- Describir las características generales de los pacientes con neumonía por COVID-19.
- Determinar la proporción de pacientes con neumonía por COVID-19 que presentaron linfocitopenia.
- Calcular la tasa de supervivencia intrahospitalaria de pacientes de pacientes con neumonía por COVID-19 que presentaron linfocitopenia.
- Calcular la tasa de supervivencia intrahospitalaria de pacientes de pacientes con neumonía por COVID-19 sin linfocitopenia.
- Comparar las tasas de supervivencia intrahospitalaria de pacientes de pacientes con neumonía por COVID-19 con linfocitopenia vs sin lifocitopenia.

10. HIPÓTESIS DE TRABAJO

10.1. Hipótesis nula

La linfopenia al ingreso hospitalario NO tiene una asociación positiva mayor de 2 con la mortalidad en pacientes que presentaron neumonía por COVID 19 en el Hospital General de Zona #1 de Aguascalientes

10.2. Hipótesis alterna

La linfopenia al ingreso hospitalario tiene una asociación positiva mayor de 2 con la mortalidad en pacientes que presentaron neumonía por COVID 19 en el Hospital General de Zona #1 de Aguascalientes

11. MATERIAL Y MÉTODOS.

11.1. Características del lugar donde se realizará el estudio

Instituto Mexicano del Seguro Social Hospital General de Zona #1, IMSS. Unidad Médica de 2o Nivel de atención

Dirección: Avenida José María Chávez 1202, Colonia Lindavista. CP 20270. Aguascalientes, Ags.

11.2. Diseño y tipo de estudio

- Tipo de investigación: Epidemiológica
- Diseño: transversal comparativo

11.3. Universo de estudio

Población derechohabiente del IMSS del HGZ #1.

11.4. Población de estudio

Adultos ingresados para atención médica de neumonía por COVID-19 en el HGZ #1 durante el 01 de abril de 2020 al 31 de diciembre de 2021.

11.5. Cálculo del tamaño de muestra

Utilizamos el programa EpiDat 4.2

Considerando que la proporción de individuos que fallecieron por COVID 19 que presentaron linfopenia a su ingreso hospitalario fue de 9.37%, se calculó un tamaño de muestra con un nivel de confianza del 95%, una potencia estadística del 80% y un Odds Ratio a detectar de 2, con una distribución 1:1 obteniendo una muestra TOTAL de 736

pacientes, 269 pacientes para el grupo que fallecieron y 467 para pacientes que no fallecieron.

Evidencia del cálculo en Epidat:

- Riesgo en expuestos: 9.37%
- Riesgo relativo a detectar: 2
- Razón expuestos /no expuestos 1:1
- Nivel de confianza: 95%

Tamaño de la muestra			
Potencia	Muertos	No muertos	Total
80	467	467	934
85	533	533	1066
90	624	624	1248

11.6. Muestreo

Se realizó muestreo no probabilístico por casos consecutivos hasta completar el tamaño de muestra mínimo.

11.7. Criterios de selección:

11.7.1. Criterios de inclusión:

Se incluyeron los registros de los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- Pacientes de ambos sexos
- Edad igual o mayor de 18 años
- Diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante resultado positivo de prueba RT-PCR para SARS-CoV1.
- Ingresados para atención médica en urgencias del HGZ #1

11.7.2. Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio los registros pacientes que cumplieron con alguno de los siguientes criterios:

- Edad menor a 18 años
- Recibir atención intrahospitalaria para COVID-19 previa en otra unidad médica diferente al HGZ #1

11.7.3. Criterios de eliminación:

Se eliminaron para el análisis final los registros de los participantes que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Expediente de paciente que no cuenten con al menos el 60% de la información de las variables de estudio

11.7.4. Tabla de contingencia

	Muertos	Sobrevivientes
Con linfopenia	N	N
Sin linfopenia	N	N

11.8. Variables independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operación al	Tipo de Variable	de Escala de Medición	Indicador
Sexo	Sexo biológico del participante	Dato obtenido de los registros clínicos	Cualitativa	Dicotómica	1: Masculino 2: Femenino
Edad	Diferencia entre la fecha del ingreso al protocolo y la fecha de	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	18 a 99 Años

	nacimiento del participante				
Comorbilidades	Patologías concomitantes presentes en el paciente adicional a su patología de base por la cual se efectúa la cirugía	Dato obtenido de los registros clínicos	Cualitativa	nominal	0-Ninguna 1-Diabetes 2- Hipertensión 3- Enfermedad cardio-pulmonar 4-Otra
Fecha de inicio síntomas	Fecha en que comenzaron los síntomas sugestivos de COVID-19, y	Dato obtenido de los registros clínicos	Cualitativa	nominal	DD/MM/AA

	en pacientes asintomáticos fecha de prueba COVID-19 positiva				
Fecha de ingreso	Fecha en que el paciente ingreso al servicio de urgencias	Dato obtenido de los registros clínicos	Cualitativa	nominal	DD/MM/AA
Leucocitos	Cifra absoluta de leucocitos reportada en la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	$10^3 /\mu\text{l}$
Linfocitos #	Cifra absoluta de linfocitos reportada en la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	$10^3 /\mu\text{l}$
Linfocitos %	Porcentaje de la fórmula	Dato obtenido	Cuantitativa	Continua	%

blanca	que	de	los		
corresponden a		registros			
linfocitos en la		clínicos			
biometría					
hemática	al				



	ingreso del paciente				
Neutrófilos #	Cifra absoluta de neutrófilos reportada en la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	$10^3 / \mu\text{l}$
Neutrófilos %	Porcentaje de la fórmula blanca que corresponden a neutrófilos en la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	%
Monocitos #	Cifra absoluta de monocitos reportada en la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	$10^3 / \mu\text{l}$
Monocitos	Porcentaje de	Dato	Cuantitativa	Continua	%

%	la fórmula	obtenido			
	blanca que	de los			
	corresponden a	registros			
	monocitos en la	clínicos			



	biometría hemática al ingreso del paciente				
Eosinófilos #	Cifra absoluta de eosinófilos reportada en la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	$10^3 / \mu\text{l}$
Eosinófilos %	Porcentaje de la fórmula blanca que corresponden a eosinófilos en la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	%
Basófilos #	Cifra absoluta de basófilos reportada en la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	$10^3 / \mu\text{l}$

Basófilos %	Porcentaje de la fórmula blanca que corresponden a	Dato obtenido de los	Cuantitativa	Continua	%
-----------------------	---	----------------------------	--------------	----------	---



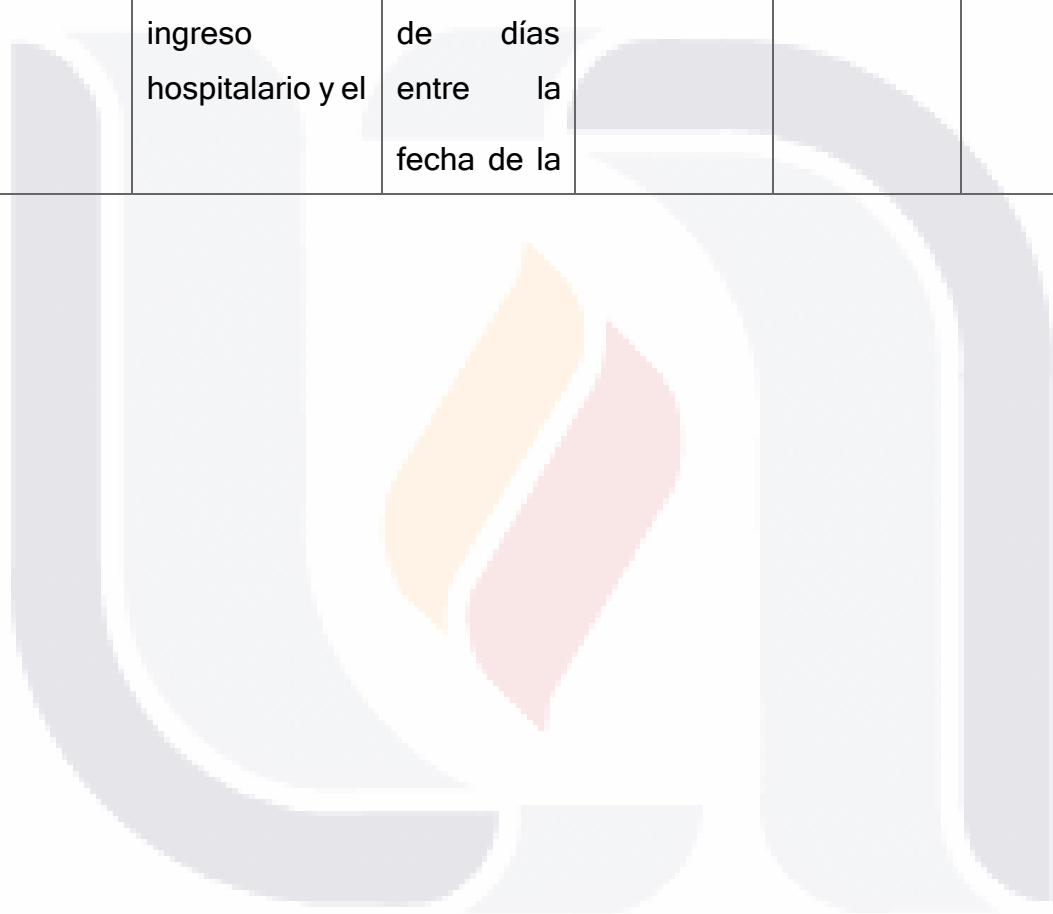
	basófilos en la biometría hemática al ingreso del paciente	registros clínicos			
Eritrocitos #	Cifra absoluta de eritrocitos reportada en la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	10 ⁶ /μl
Hemoglobina	Hemoglobina consignada la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	g/dL
Hematocrito	Hematocrito consignado la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	%

Plaquetas	Cifra absoluta de plaquetas reportada en la biometría hemática al ingreso del paciente	Dato obtenido de los registros clínicos	Cuantitativa	Continua	10 ³ /μl
------------------	--	---	--------------	----------	---------------------

11.9. Variables dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operación	Tipo de Variable	Escala de Medición	Indicador
Estancia hospitalaria	Días de estancia intrahospitalaria	Cantidad de días transcurridos desde el ingreso hasta el egreso hospitalario	Cuantitativa	continua	0 - 30 días
Ventilación mecánica	El paciente amerito ventilación mecánica durante la estancia hospitalaria	Obtenido de los registros clínicos	Cualitativa	nominal	1-Sí 2-No

Estado	Estado del paciente al término del seguimiento	Obtenido de los registros clínicos	Cualitativa	nominal	1-Vivo 2-Muerto 3-Se desconoce
Supervivencia	Días transcurridos desde el ingreso hospitalario y el	Calculado como la diferencia de días entre la fecha de la	Cuantitativa	continua	0 - 365 días



	último seguimiento	cirugía y la fecha del último contacto (vivo, o fecha de fallecimiento o de ser el caso)			
--	--------------------	--	--	--	--

11.9.1. Descripción general del estudio

El presente proyecto de investigación fue sometido a valoración por los comités de ética e investigación para evaluar que cumpla con los requisitos médicos, técnicos y éticos necesarios para su ejecución.

Una vez obtenida la aprobación por los comités, se solicitó acceso a los registros clínicos de pacientes atendidos en el servicio de urgencias del HGZ #1 durante el periodo 01 de abril de 2020 al 31 de diciembre de 2021 bajo el diagnóstico de COVID-19. Se revisaron los registros médicos, extrayendo información sociodemográfica, sobre la enfermedad y resultados de la biometría hemática tomada al ingreso hospitalario a urgencias. Se registró la fecha de egreso hospitalario, necesidad de ventilación mecánica durante la estancia hospitalaria, y fecha de última consulta, así como el estado del paciente en ese momento (vivo / muerto).

Completado el tamaño de muestra mínimo se consideró concluida la etapa de recolección de datos, y comenzó el análisis de la información, para lo cual la información de las hojas de recolección de fué transcrita a una hoja de cálculo tipo Excel para su resguardo y posterior análisis. La información fué resguardada en el equipo de cómputo del investigador principal, teniendo acceso a la misma solamente los investigadores integrantes de este protocolo. Se ejecutó el análisis de la información.

Concluidos los análisis, los resultados fueron publicados en formato de tesis para la obtención de grado de especialidad médica, y un reporte técnico para el comité de Investigación.

11.10. Análisis Estadístico

11.10.1. Estadística descriptiva

Para el análisis descriptivo se realizó el cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas

Para las variables cuantitativas se aplicó la prueba de normalidad Shapiro-Francia y si la distribución de la variable resulta normal, se estimó la media y desviación estándar, si la distribución de la variable resulta no normal, se estimó la mediana y rangos intercuartiles.

Para evaluar si existen diferencias entre las características de los grupos de gravedad se aplicó la prueba de chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher en caso de las variables categóricas, mientras que para las variables numéricas se aplicará la T de Student para muestras no relacionadas

11.10.2. Estadística inferencial

Para la primera aproximación del análisis inferencial se realizaron cuadros de contingencia para comparar la prevalencia del evento

Para evaluar la fuerza de asociación entre la linfopenia y la mortalidad, se calcularon el odds Ratio a partir de la prevalencia obtenida.

Se realizó una regresión logística multivariada, con el fin de ajustar el OR a los posibles valores de confusión y se notificó en caso de que existan interacciones entre valorables.

12. Aspectos éticos

12.1. Riesgo del estudio:

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de este proyecto corresponde a una **investigación SIN RIESGO (fracción I)** debido a que se ejecutó una cohorte retrospectiva observacional, únicamente se recolectó información al momento del diagnóstico y desenlace del paciente con COVID-19, sin recolectarse información considerada como sensible ni que permitió la identificación de los casos, toda la información fue manejada de forma confidencial.

12.1.1. Apego a las normas éticas:

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, así como a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”. Además de acuerdo con los principios adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964, y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia, en octubre de 1983, por la 41ª Asamblea Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, en la 48ª Asamblea en Sudáfrica en 1996; y en la última 59ª Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en Seúl, en octubre de 2008 y sus enmiendas posteriores.

12.1.2. Consentimiento informado:

Debido a la naturaleza retrospectiva de esta investigación y que nunca se tuvo contacto con los pacientes de quienes se recolectó información no sensible, es que se solicita al comité de ética la dispensa de consentimiento informado para esta investigación

12.1.3. Contribuciones y beneficio a los participantes:

Los participantes no recibieron ninguna contribución económica, en especie ni de otra índole.

12.1.4. Balance riesgo/beneficio:

No existe ningún riesgo ni beneficio para los participantes en esta investigación, sin embargo, el beneficio fué para los derechohabientes del IMSS, ya que los resultados generados de esta investigación permitió conocer si el presentar linfocitopenia es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes COVID-19, y por tanto poder adecuar los protocolos de atención médica para esta población particular.

12.1.5. Confidencialidad:

La participación en esta investigación es confidencial, y la información almacenada fué resguardada bajo las más estrictas medidas de seguridad, manteniéndose confidencialidad de toda la información, sin revelarse a terceros.

12.2. Aspectos de Bioseguridad:

El presente trabajo de investigación se apega a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación el 04 de enero de 2013.

No se realizó ningún procedimiento que pongan en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o afecte al medio ambiente, evitando todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental como lo dicta el código de Nuremberg 1947.

12.3. Recursos, financiamiento y factibilidad

12.4. Recursos humanos

- Tesista: Médico residente de Urgencias Médico-Quirúrgicas
- Asesores de tesis:
 - Investigador principal: Médico No Familiar con especialidad en Urgencias Médico-Quirúrgicas

12.5. Recursos materiales

- Papelería y artículos de oficina:
 - 1 paquete de 100 hojas blancas
 - 1 bolígrafo
 - 1 lápiz
 - 1 sacapuntas
 - 1 computadora personal portátil
- Software:
 - IBM SPSS versión 25 para Windows
 - Microsoft Office versión 2019 para Windows.

12.6. Recursos financieros

- Los artículos de oficina, papelería y software fueron cubiertos por el grupo de investigadores.

12.7. Factibilidad

Esta investigación es totalmente factible a desarrollarse, ya que el HGZ #1 es un centro de segundo nivel referente para la atención de pacientes COVID-19, por lo cual tiene la población objetivo de este estudio. No se requirió inversión monetaria, salvo algunos gastos de papelería que fueron cubiertos por el grupo de investigadores, los cuales también son expertos en el tema a investigar, generando información de alto valor para mejorar los procesos de atención médica.

12.8. Cronograma

ACTIVIDADES	2021							2022				
	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
REVISION DE BIBLIOGRAFIA	X	X										
DELIMITACION DEL TEMA		X										
ELABORACION DEL PROTOCOLO		X	X	xx	xx	xx	xx					
EVALUACION POR EL CEI Y CLIS PARA SU AUTORIZACIÓN								xx	xx			
RECOLECCIÓN DE DATOS												
TABULACION DE DATOS												
ANALISIS DE RESULTADOS												
PUBLICACION DE RESULTADOS												
INFORME TECNICO DE CIERRE												
Planeado												
Realizado		XX										

13. RESULTADOS

13.1. Variables sociodemográficas

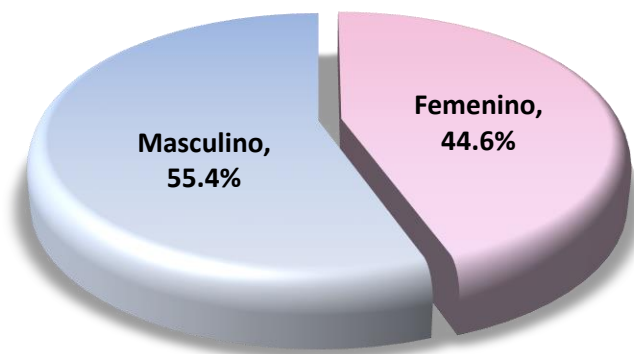
La muestra está constituida por 736 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 por PCR, hospitalizados en el HGZ 1 durante 2021, la edad promedio de la población fue de 53.8 años (**Tabla 2**) con una mínima de 0 y máxima de 96, en donde los hombres tuvieron un promedio de edad ligeramente superior a las mujeres (54.9), agrupando estos al 55.4% de la población (**Grafica 1**), mientras que el restante 44.6% fueron mujeres.

Tabla 2. Distribución de la edad por sexo

	Promedio	Mínimo	Máximo	Desv. Estándar
Femenino	52.5	0.0	96.0	19.2
Masculino	54.9	0.0	95.0	18.7
Total	53.8	0.0	96.0	19.0

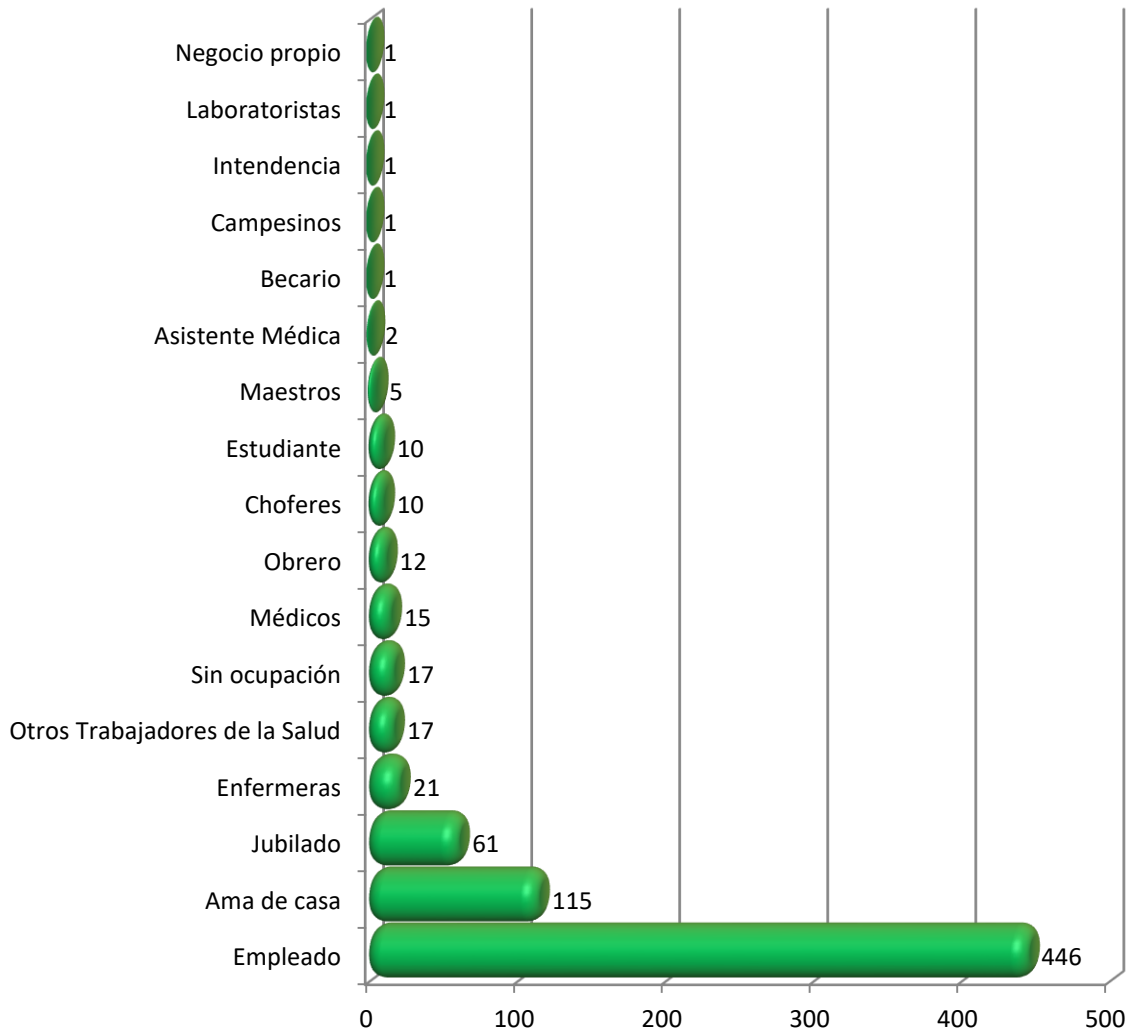
Fuente: Instrumento aplicado

Gráfica 1. Distribución del sexo



Con respecto a la ocupación, la **Gráfica 2** describe que la mayoría de los pacientes que componen la muestra son empleados formales quienes agruparon el 61% (n=446); seguidos de lejos por el 16% que se dedica al hogar (n=115); y, en tercer lugar, el 8% (n=61).

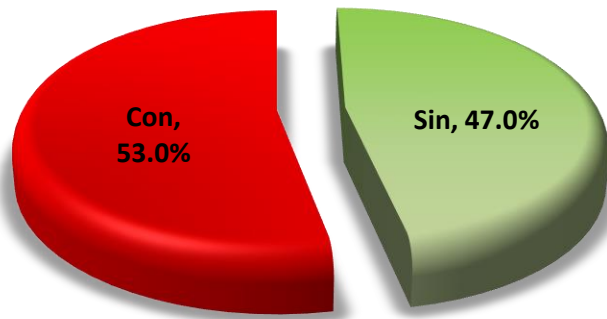
Gráfica 2. Ocupación



13.2. Variables de estudio

Con respecto a la variable que es el objeto de estudio, la **Grafica 3** describe la proporción de pacientes con linfopenia, obteniendo una incidencia de 53%.

Grafica 3. Linfopenia



Por parte de los signos y síntomas, se obtuvo que el más frecuente fue la tos, en donde 67 pacientes por cada 100 positivos a COVID-19 lo manifestaron al momento del estudio; seguido de la dificultad para respirar con una ocurrencia del 62% (n=457); en tercer lugar, 65.4% (n=415). Los síntomas menos frecuentes fueron el coriza con un 0.4%; seguida de la irritabilidad en menores de 5 años (1.2%) y en tercer lugar, 3.1% (n=23). **Tabla 3**

Tabla 3. Signos y síntomas

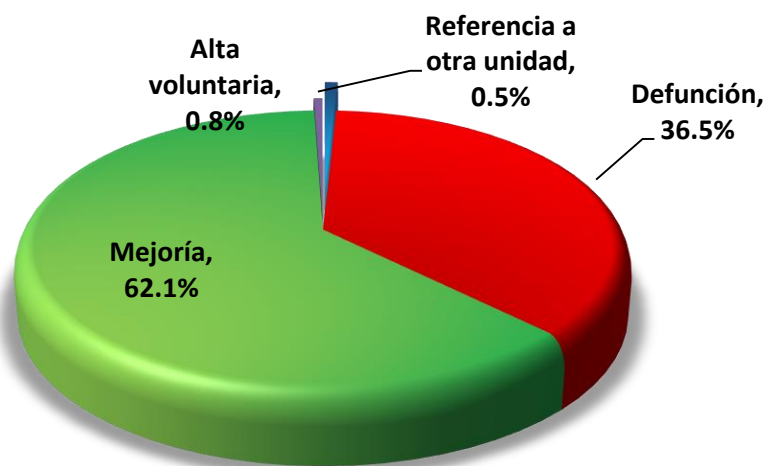
	Casos	Incidencia
Tos	497	67.5%
Disnea	457	62.1%
Fiebre	415	56.4%
Cefalea	382	51.9%
Mialgias	356	48.4%
Ataque al estado general	339	46.1%
Artralgias	289	39.3%
Odinofagia	240	32.6%
Escalofrío	233	31.7%
Inicio súbito	232	31.5%
Rinorrea	173	23.5%
Dolor torácico	172	23.4%
Anosmia	150	20.4%
Disgeusia	141	19.2%

Diarrea	89	12.1%
Dolor abdominal	57	7.7%
Otros	48	6.5%
Cianosis	34	4.6%
Polipnea	34	4.6%
Conjuntivitis	31	4.2%
Postración	23	3.1%
Irritabilidad (en menores de 5 años)	9	1.2%
Coriza	3	0.4%

Fuente: Instrumento aplicado

Con respecto al motivo de egreso, se obtuvo que el 36.5% (n=269) falleció, 62% (n=467) egresó por mejoría, mientras que solamente el 0.8% egresó de alta voluntaria (n=6), y el restante 0.4% por traslado a otra unidad. (**Gráfica 4**)

Gráfica 4. Motivos de egreso



La **Tabla 4** describe las estadísticas de tendencia central y de dispersión de los días de estancia hospitalaria por motivo de egreso, obteniendo que el promedio de días en general fue de 10.2, con un mínimo de 0; un máximo de 53 y una desviación estándar de 7.5. Así mismo se obtuvo que el promedio mayor de días de estancia lo obtuvieron quienes egresaron por mejoría, con un promedio de 10.6 y una desviación estándar de 7.5; en segundo lugar, el 36.5% de los pacientes que egresó por defunción, cuyo

promedio de días fue de 9.7 con una desviación estándar de 7.5 días. Aquellos que egresaron por alta voluntaria obtuvieron un promedio de días de 8.5 y quienes fueron trasladados a otra unidad estuvieron internados en promedio 4.5 días.

Tabla 4. Estancia hospitalaria por motivo de egreso

	Promedio	Mínimo	Máximo	Desv. Estándar
Alta voluntaria	8.5	1.0	23.0	7.9
Defunción	9.7	0.0	43.0	7.5
Mejoría	10.6	0.0	53.0	7.5
Referencia	4.5	0.0	16.0	7.7
Total	10.2	0.0	53.0	7.5

Fuente: Instrumento aplicado

La **Tabla 5** describe la prevalencia de comorbilidades en la muestra de 736 pacientes, obteniendo que la más prevalente en pacientes confirmados con COVID-19 hospitalizados fue la hipertensión, con una prevalencia de 42 casos por cada 100 pacientes con COVID-19 ($n=3.9$); en segundo lugar, 30 pacientes por cada cien confirmados de COVID-19 tenían diabetes mellitus, y, en tercer lugar, la obesidad con una prevalencia de 16 casos prevalentes por cada 100 pacientes confirmados con COVID-19.

Tabla 5. Comorbilidades

	Casos	Prevalencia
Hipertensión	309	42.0%
Diabetes	220	29.9%
Obesidad	116	15.8%
Tabaquismo	90	12.2%
Enf. Renal	43	5.8%
Enf. Cardiovascular	34	4.6%
EPOC	25	3.4%
Asma	17	2.3%
Inmunosupresión	8	1.1%
Cáncer	7	1.0%
Enf. Hepática crónica	5	0.7%
Enf. Neurológica	5	0.7%
Anemia	3	0.4%
Tuberculosis	3	0.4%
VIH	2	0.3%

Fuente: Instrumento aplicado

13.3. Asociaciones crudas

La **Tabla 6** describe las asociaciones crudas obtenidas con las variables de confusión (comorbilidades), la variable de independiente, que en este estudio fue la linfopenia, con respecto a la defunción en pacientes confirmados por COVID-19 durante el 2021 en el HGZ 1.

Se obtuvo una asociación cruda entre el EPOC y la defunción, con un OR de 3.39 (IC95%=1.42-8.10, valor p.=0.00); la hipertensión con un OR=2.96 (IC95%=2.17-4.04, valor p.=0.00); la diabetes mellitus con un OR= 1.81 (IC95%=1.31-2.49, valor p.=0.00); enfermedad cardiovascular con OR=3.04 (IC95%=1.46-6.33, valor p.=0.00); pacientes asmáticos con un OR=0.12 (IC95%=0.02-0.92, valor p.=0.01); finalmente, con la linfopenia, con un OR=1.59 (IC95%=1.17-3.31, valor p.=0.03). Con respecto a la variable del sexo, sí así es enfermedad renal, tuberculosis, inmunosupresión, tabaquismo y obesidad, no se obtuvo una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 6. Asociaciones crudas

Variable		Defunción		Total	Valor p.	OR	IC 95%	
		Si	No				Inferior	Superior
Sexo	F	115	213	328	0.49	0.89	0.66	1.21
	M	154	254	408				
EPOC	Si	15	8	23	0.00	3.39	1.42	8.10
	No	254	459	713				
Hipertensión	Si	157	150	307	0.00	2.96	2.17	4.04
	No	112	317	429				
Diabetes	Si	102	118	220	0.00	1.81	1.31	2.49
	No	167	349	516				
Enf. Cardiovascular	Si	20	12	32	0.00	3.04	1.46	6.33
	No	249	455	704				
Enf. Renal	Si	18	23	41	0.20	1.38	0.73	2.61
	No	251	444	695				
Tuberculosis	Si	1	0	1	0.37	-	-	-
	No	268	467	735				
Asma	Si	1	14	15	0.01	0.12	0.02	0.92
	No	268	453	721				
Inmunosupresión	Si	4	2	6	0.13	3.50	0.64	19.29
	No	265	465	730				
Tabaquismo	Si	32	56	88	0.53	0.99	0.62	1.57
	No	237	411	648				
Obesidad	Si	39	77	116	0.27	0.86	0.57	1.31

	No	230	390	620				
Linfopenia	Si	83	102	346	0.032	1.59	1.17	3.31
	No	186	365	390				
Total		269	467	736				

Fuente: Instrumento aplicado

13.4. Asociaciones ajustadas

Finalmente, la **Tabla 7** muestra las asociaciones ajustadas mediante una regresión logística, para ajustar el efecto de confusión de otras variables que mostraron una asociación significativa, obteniendo que se asociaron 5 variables; la edad con un OR ajustado como factor protector de 0.939 (IC95%=0.928-0.950); hipertensión con un OR ajustado de 1.619 (IC95%=1.129-2.321); el asma con una asociación ajustada de 0.092 (IC95%=0.010-0.809), y finalmente, la linfopenia con un OR ajustado de 2.12 (IC95%=1.168-3.547)

Tabla 7. Regresión logística

Variable	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Edad	-.063	.006	109.326	1	.000	.939	.928	.950
Hipertensión	.482	.184	6.852	1	.009	1.619	1.129	2.321
Linfopenia	.571	0.214	5.437	1	0.012	2.12	1.168	3.547
Asma	-2.384	1.109	4.625	1	.032	.092	.010	.809
Inmunosupresión	1.907	.993	3.688	1	.055	6.730	.962	47.108
Constante	4.360	3.011	2.096	1	.148	78.234		

14. DISCUSIÓN

El COVID-19 es una enfermedad que surgió a finales del 2019 y generó una pandemia a partir de 2020 hasta la fecha, vulnerando con esto la calidad de los servicios de salud debido al aumento inesperado de la demanda de servicios con pacientes que, en algunos casos, cursaban con la enfermedad de manera asintomática para después ser hospitalizados y complicarse en muy poco tiempo (17). Durante este período de tiempo se desarrollaron herramientas que pudieran predecir el desenlace clínico de los pacientes a partir de diferentes parámetros clínicos o bioquímicos que alertarán sobre el riesgo de fallecer o del requerimiento precoz de ventilación mecánica. Asimismo, se logró establecer un cuadro clínico específico para COVID-19 para aquellos que mostraron sintomatología cuyos síntomas más frecuentes fueron la fiebre, tos, tos, fatiga y mialgias. Situación similar a los cuadros clínicos reportados en este estudio con mayor frecuencia dejando asentado que este tuvo un comportamiento esperado (18, 19).

En este estudio se obtuvo que los pacientes con linfopenia tienen 2.2 veces más probabilidad de fallecer durante su estancia hospitalaria, en comparación con aquellos pacientes que no reportaron linfopenia, estos resultados fueron similares a los obtenidos por Kaplan (2020), que no tuvo que aquellos pacientes con linfopenia tienen 1.6 veces más probabilidad de fallecer, en comparación con aquellos que no tienen linfopenia (4), y con aquella reportada por Hou H (2020) quien obtuvo un OR ajustado de 1.26 (2). Este fenómeno es explicado debido al exceso de citocinas IL-6, ya que el SARS-CoV2 activa las vías de respuesta inflamatoria e dependientes del factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) e IL-6 siendo esta última una importante reguladora de los linfocitos al interactuar con los receptores Fas-FasL que controlan la apoptosis. Es también explicado por el agotamiento de los linfocitos T CD4+ y CD8+ que muestran una expresión incrementada de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y de la inmunoglobulina de células T y dominio de mucina 3 (Tim-3), y en caso particular de los CD8+ sobre expresan la proteína NKG2A, todos ellos son marcadores de agotamiento linfocitario, expresándose en niveles que correlacionan con la severidad de la enfermedad (33). También se entiende este fenómeno debido a la infección de linfocitos T ya que algunos estudios señalan que el SARS-CoV2 es capaz de infectar a determinadas estirpes de los linfocitos T por contener el receptor ECA2, sin embargo,

estudios in vivo han encontrado que, a pesar de lograrse la infección y penetración del virus en los linfocitos, no hay replicación viral (34). La proporción de pacientes reportada con linfopenia en este estudio fue del 53%, similar a la reportada por Toori (2021) quien obtuvo que entre los pacientes que fallecieron por COVID-19 en su estudio, el 56.3% tenía linfopenia (8). Y por Kaplan (2020) con una proporción de pacientes con linfopenia del 53.7% entre los positivos a COVID-19. (5)

Por otra parte, se obtuvo una asociación estadísticamente significativa con la hipertensión arterial, estableciendo que aquellos pacientes con hipertensión tienen uno 6 veces más probabilidad de fallecer, en comparación con aquellos que no tienen hipertensión (ORA=1.619, IC95%=1.129-2.321), situación que ya se conoce debido a que las patologías cardiovasculares, la hipertensión, la diabetes mellitus y las enfermedades cerebrovasculares son marcadamente más frecuentes en pacientes que requieren cuidados críticos o fallecen por COVID-19. (7, 9)

14.1. Limitaciones

Este estudio no está exento de limitaciones las cuales están orientadas a sesgos de información relacionados con la calidad de esta, ya que algunas de las variables fueron obtenidas del expediente clínico electrónico hospitalario, mismo que es una fuente secundaria de información para este estudio y que en su momento pudo haber tenido errores de origen que pudieran estar distorsionando las asociaciones obtenidas en este estudio.

Asimismo, en la actualidad se cuenta con un programa de vacunación eficaz cuya cobertura, al momento de presentar este estudio, estima a más del 80% de la población con al menos 1 dosis, por lo que estos parámetros pudieran no ser representativos o aplicables a las condiciones actuales de la inmunidad de la población, por lo que es necesario un estudio que ajuste el efecto del número de vacunas recibidas contra COVID-19, la marca y la fecha de la última dosis, para poder tener una estimación actualizada del riesgo de fallecer por SARS-Cov2 cursando con linfopenia durante la estancia hospitalaria.

15. CONCLUSION

Se respondieron adecuadamente los objetivos del estudio, ya que en cuanto a las características sociodemográficas de la población que participó en este estudio muestra que en su mayoría corresponden a personas del género masculino con 55.4% cuya edad promedio fue de 54 años y quienes en su mayoría son empleados formales (60%). Con relación a las variables clínicas relevantes de este estudio, se obtuvo que los signos y síntomas más comunes entre los pacientes positivos a COVID-19 fueron, en primer lugar, la tos, con un 67.5% de los pacientes; en segundo lugar, el 62.1% de pacientes con dificultad para respirar y en tercer lugar la fiebre, con una incidencia de 56.4%. Así mismo, la comorbilidad más prevalente fué la hipertensión, con un 42%; seguido de la diabetes mellitus con una prevalencia de 30%, y, en tercer lugar, el 15.8% con obesidad.

Con relación a las causas de egresos, la mayoría de los pacientes regresó por mejoría (62.1%) mientras que el 36.5% fue por defunción, acumulando estos últimos un promedio de 9.7 días de estancia, mientras que entre aquellos que egresaron por mejoría el promedio de días de estancia fue de 10.6.

Con respecto a las comorbilidades, se obtuvo que entre los 736 pacientes estudiados positivos a COVID-19, 42 de cada 100 padecían hipertensión arterial, mientras que 30 por cada 100 de estos padecía diabetes mellitus y 15 por cada 100 tuvieron obesidad al momento de realizarles el estudio.

Las asociaciones crudas entre las variables de estudio y la variable dependiente mostraron una asociación significativa entre pacientes con EPOC, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, asma y linfopenia. Quedando 6 variables sin una asociación estadísticamente significativa.

Finalmente, se obtuvo una asociación ajustada por los factores de confusión mostrando que los pacientes con hipertensión arterial tienen 1.6 veces más probabilidad de fallecer una vez que tienen COVID-19, en comparación con los pacientes que no tienen hipertensión arterial (ORA=1.619, IC95%=1.129-2.321); los pacientes con la infopenia tienen 2.1 veces más probabilidad de fallecer por COVID-19, en comparación con aquellos pacientes que no presentaron linfopenia durante su estancia hospitalaria (ORA=2.12, IC95%=1.168-3.547).

16. GLOSARIO

Leucopenia:

Nivel bajo de glóbulos blancos en la sangre que puede interferir con la habilidad de combatir una infección.

Glóbulos blancos.

Parte del sistema inmunitario del cuerpo y ayudan a combatir infecciones y otras enfermedades. Los tipos de glóbulos blancos son los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), los monocitos y los linfocitos (células T y células B).

COVID-19.

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2.

Estancia hospitalaria.

Cantidad de días transcurridos desde el ingreso hasta el egreso hospitalario

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
2. Hou H, Zhang B, Huang H, Luo Y, Wu S, Tang G, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clin Exp Immunol*. 2020;201(1):84.
3. Härter G, Spinner CD, Roeder J, Bickel M, Krznaric I, Grunwald S, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection*. 2020;48(5):6
4. Morgenstern-Kaplan D, Buitano-Tang B, Martínez-Gil M, Pavón AZP, Talavera JO. U-shaped-aggressiveness of SARS-CoV-2: Period between initial symptoms and clinical progression to COVID-19 suspicion. A population-based cohort study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243268.
5. Jianli Niu, Candice Sareli, Daniel Mayer, Alvaro Visbal, and Aharon Sareli, Lymphopenia as a Predictor for Adverse Clinical Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19: A Single Center Retrospective Study of 4485 Cases. *J Clin Med*. 2022 Feb; 11(3): 700. doi: 10.3390/jcm11030700
6. Aidouni Ghizlane, Merbouh Manal, El Kaouini Abderrahim, Elrhalette Abdelilah, Maarad Mohammed, Alkouh Rajae, Bouazzaoui Mohammed Amine, Bkiyar Houssam, Abda Naima, and Housni Brahima, Lymphopenia in Covid-19: A single center retrospective study of 589 cases. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Sep; 69: 102816.
7. Jongmin Lee, Sung-Soo Park, Tong Yoon Kim, Dong-Gun Lee, and Dong-Wook Kim, Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb; 13(3): 471.
8. Kaleem Ullah Toori, Muhammad Arsalan Qureshi, and Asma Chaudhry Lymphopenia: A useful predictor of COVID-19 disease severity and mortality

Pak J Med Sci. 2021 Nov-Dec; 37(7): 1984–1988.

9. Maxence Simon, Pierrick Le Borgne, François Lefevbre, Sylvie Chabrier, Lauriane Cipolat, Aline Remillon, Florent Baicry, Pascal Bilbault, Charles-Eric Lavoignet, and Laure Abensur Vuillaume

Lymphopenia and Early Variation of Lymphocytes to Predict In-Hospital Mortality and Severity in ED Patients with SARS-CoV-2 Infection.

J Clin Med. 2022 Apr; 11(7): 1803

10. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect.* 2020;37(M):100738.

11. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol.* 2020;jmv.25749.

12. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020;395(10225):689–97.

13. Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020;

14. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med y Lab.* 2020;24(3):183–205.

15. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [Internet]. 2020 [citado el 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>

16. Coronavirus (COVID-19) - Comunicado Técnico Diario [Internet]. Ciudad de México: Secretaria de Salud; 2020 [citado el 18 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/nuevo-coronavirus-2019-ncov-comunicado-tecnico-diario>

17. The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University & Medicine; 2020 [citado el 1 de noviembre de 2020].

Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/>

18. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606.
19. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101623.
20. Dirección de Prestaciones Médicas. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2020.
21. Lee HW, Yoon SY, Lee JK, Park TY, Kim DK, Chung HS, et al. Clinical implication and risk factor of pneumonia development in mild coronavirus disease 2019 patients. *Korean J Intern Med*. 2021;36(1):10.
22. Kostoulas P, Eusebi P, Hartnack S. Diagnostic Accuracy Estimates for COVID-19 Real-Time Polymerase Chain Reaction and Lateral Flow Immunoassay Tests With Bayesian Latent-Class Models. *Am J Epidemiol*. 2021;190(8):1689–95.
23. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021;172:112752.
24. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706–11.
25. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202–7.
26. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32–40.
27. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.

PLoS One. 2020;15(3):e0230548.

28. Juárez-Hernández F. COVID-19 Diagnóstico por imagen y espectro radiológico. Ciudad de México: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; 2020.
29. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *Eur Radiol.* 2020;30(9):92.
30. Salinas-Escudero G, Carrillo-Vega MF, Granados-García V, Martínez-Valverde S, Toledano-Toledano F, Garduño-Espinosa J. A survival analysis of COVID-19 in the Mexican population. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1–8.
31. Morgenstern-Kaplan D, Buitano-Tang B, Martínez-Gil M, Pavón AZP, Talavera JO. U-shaped-aggressiveness of SARS-CoV-2: Period between initial symptoms and clinical progression to COVID-19 suspicion. A population-based cohort study. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243268.
32. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, Spinicci M, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4694–703.
33. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827.
34. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2-Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11(2):28.
35. Ouyang Y, Yin J, Wang W, Shi H, Shi Y, Xu B, et al. Downregulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses Changed During the Disease Progression in Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;71(16):60.
36. Ibarra-Nava I, Cárdenas-De La Garza JA, Ruiz-Lozano RE, Salazar-Montalvo

RG. Mexico and the COVID-19 Response. Disaster Med Public Health Prep.
2020;14(4):e17–8.



18. ANEXOS

Anexo A. Hoja de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 HOSPITAL GENERAL DE ZONA #1 AGUASCALIENTES IMSS
 SERVICIO DE URGENCIAS

ID
participante

Protocolo: Asociación entre linfopenia al ingreso hospitalario con la mortalidad en pacientes con Neumonía por COVID 19 en el Hospital General de Zona # 1 de Aguascalientes

Completar los siguientes campos, y en aquellos de opción, marcar con X la respuesta:

Sexo: M / F Edad: _____ años ASA: _____

Comorbilidades: () Ninguna () Diabetes () HAS () Enf. cardiopulmonar

() Otra: _____

Fecha inicio síntomas: _____(dd/mm/aa) Fecha ingreso: _____(dd/mm/aa)

Leucocitos		10 ³ /μl	Basófilos #		10 ³ /μl
Linfocitos #		10 ³ /μl	Basófilos %		%
Linfocitos %		%	Eritrocitos #		10 ⁶ /μl
Neutrófilos #		10 ³ /μl	Hemoglobina		g/dL
Neutrófilos %		%	Hematocrito		%
Monocitos #		10 ³ /μl	Plaquetas		10 ³ /μl
Monocitos %		%			
Eosinófilos #		10 ³ /μl			
Eosinófilos %		%			

Ventilación mecánica: () Sí () No

Egreso hospitalario:

Fecha egreso: _____(dd/mm/aa) Estancia hospitalaria: _____días

Evolución:

Estado: () Vivo () Muerto () Se desconoce

Fecha última visita (o fallecimiento): _____(dd/mm/aa) Supervivencia: _____días



Anexo B. Carta de Dispensa para no utilización de formato de Consentimiento informado

Aguascalientes, Ags, a 02 de Noviembre del 2022

Asunto: Carta de Dispensa para no utilización de formato de Consentimiento informado

Estimados Integrantes del Comité de Ética en investigación, debido a que la propuesta de investigación que estoy sometiendo a su consideración, corresponde a un estudio Sin Riesgo de acuerdo a la clasificación del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, ya que es una investigación de carácter retrolectivo, solicito su dispensa para la NO utilización de la carta de consentimiento informado, en el entendido de mi obligación de resguardar la confidencialidad de los datos personales y médicos obtenidos del expediente clínico de los potenciales participantes, así como también reitero el compromiso de solo obtener exclusivamente la información necesaria para esta investigación .que serán utilizados, en el Protocolo de Investigación que lleva por Título

“Asociación entre linfopenia al ingreso hospitalario con la mortalidad en pacientes con Neumonía por COVID 19 en el Hospital General de Zona # 1 de Aguascalientes”

La recolección de los datos en mención se iniciará hasta contar con el dictamen de APROBADO, por el comité correspondiente.

En caso de hacer uso indebido de la información, estoy consciente de que me haré acreedor (a) a la sanción que corresponda.

Atentamente



Dr. Carlos Pérez Chavira

Médico Especialista en Urgencias Médico-Quirúrgicas adscrito al servicio de Urgencias adultos

Hospital General de Zona #1 IMSS.
Investigador (a) Responsable