



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

7

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ” CENTRO

MEDICO NACIONAL LA RAZA.

**“MEDICIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN
PACIENTES CON NEUMONÍA POR CORONAVIRUS 2 DEL SÍNDROME
RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS-CoV-2) EN EL HOSPITAL DE
INFECTOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”**

**Tesis para obtener el Diploma de Subespecialidad en
INFECTOLOGÍA**

Presenta

Miguel Ángel Cortés Vázquez

Asesores

Dra. Yessica Sara Pérez González

Dra. Vilma Carolina Bekker Méndez



Ciudad de México a 15 febrero del 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



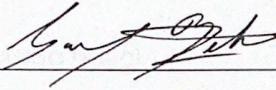
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS



Dra. Vilma Carolina Bekker Méndez

Investigador Titular de la Unidad de Investigación Biomédica,
Hospital de Infectología, CMN "La Raza"



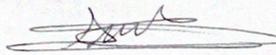
Dra. Yessica Sara Pérez González

Coordinador Clínico de turno vespertino. Hospital de Infectología "DR. DANIEL MÉNDEZ
HERNÁNDEZ" CMN "La Raza.



M.C. Elena Urdez Hernández

Profesora titular del curso de Infectología UNAM
Médico Adscrito al Hospital de Infectología "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ" CMN "La
Raza.



Dr. Miguel Ángel Cortés Vázquez

Residente de especialidad en Infectología de 6º año del Hospital de Infectología. "DR.
DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ" CMN "La Raza.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

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

FECHA Jueves, 21 de mayo de 2020

Dra. Vilma Carolina Bekker Méndez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **MEDICIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR CORONAVIRUS 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS-CoV-2) EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3502-070

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

ATENTAMENTE

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

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 35028.

HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Martes, 19 de mayo de 2020

Dra. Vilma Carolina Bekker Méndez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **MEDICIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR CORONAVIRUS 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS-CoV-2) EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

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

Dra. Norma Angélica Oviedo de Anda
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 35028

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIA.

Hay lugares que recordaré toda mi vida, aunque algunos han cambiado. Todos estos lugares tienen sus momentos. Con familia y amigos todavía puedo recordar. Algunos están muertos y otros están vivos. Algunos se han ido y otros se quedan. En mi vida, los he amado a todos.

A todos los que han recorrido este largo camino de formación académica, personal y espiritual les doy mi entero agradecimiento.

Resumen

Título: “Medición de niveles séricos de citocinas proinflamatorias en pacientes con neumonía por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en el hospital de infectología del Centro Medico Nacional La Raza”.

Autores:

Dr. Miguel Ángel Cortés Vázquez.

Residente de especialidad en Infectología de 6º año del Hospital de Infectología. “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ” CMN “La Raza.

Matricula: 99186682; E-mail: mikeunam@icloud.com

+52 55 57821088 Ext. 24315

Dra. Yessica Sara Pérez González.

Coordinador Clínico de turno vespertino. Hospital de Infectología “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ” CMN “La Raza. Matricula 99367307; E-mail: draperez_medinfection@yahoo.com.mx

Tel : +52 55 57245900 Ext 23924

Dra. Vilma Carolina Bekker Méndez.

Investigador Titular de la Unidad de Investigación Biomédica,
Hospital de Infectología, CMN “La Raza”

Matricula: 11114452; E-mail: bekkermendez@yahoo.com

Tel Unidad: +52 55 57821088 Ext. 24315

Dra. Charmina Aguirre Alvarado

Química Clínica de la Unidad de Investigación Biomédica,
Hospital de Infectología “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ” CMN “La Raza”

Matricula: 98363485; E-mail: charmina_burana@hotmail.com

Tel Unidad +52 55 57821088 Ext. 24315

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se reconoció que había surgido en Wuhan, China, una nueva cepa de coronavirus, el síndrome respiratorio agudo severo: coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Junto con el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV), el SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que causa una enfermedad respiratoria grave en los seres humanos, llamada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Aunque la situación está evolucionando rápidamente, se ha descrito una enfermedad grave manifestada por fiebre y neumonía, que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), hasta en un 20% de los casos de COVID-19. Esto recuerda al SDRA inducido por el síndrome de liberación de citocinas (SRC) y la linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) observada en pacientes con SARS-CoV y MERS-CoV, así como en pacientes con leucemia que reciben terapia con células T modificadas.

OBJETIVO

Medir los niveles séricos de citocinas proinflamatorias en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 con enfermedad moderada, severa y crítica, en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, prolectivo, longitudinal en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza. La población de estudio se conformó por pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2. A los pacientes incluidos en el estudio se les tomó una muestra de sangre para determinar los niveles séricos de citocinas (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-ALFA) al ingreso, a los cinco días y a los diez días de hospitalización. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva. Se analizó la distribución de los datos utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las medianas de las concentraciones de las citocinas se compararon utilizando la prueba de Kruskal Wallis y un análisis post oc para comparaciones múltiples de Dunn's. Se tomó como significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS

En el análisis comparativo de los niveles de citocinas con respecto al tiempo de toma la IL-6 tuvo un incremento significativo ($p=0.0193$) en el día 10 con respecto al grupo control. La IL-10 tuvo un incremento significativo ($p=0.0094$) en el día 5 cuando se compara con el grupo control. Con respecto al TNF-ALFA se encontró un incremento significativo ($p<0.001$) en la determinación secuencial al día 0, 5 y 10 al compararlo con el grupo control. Cuando se comparan los niveles de citocinas entre PCR negativa y PCR positiva de acuerdo a la severidad de la enfermedad en pacientes con la COVID 19, se observó que la IL-6 tuvo un incremento significativo ($p=0.008$) en el día 10 con respecto al control en enfermedad crítica y en enfermedad severa entre la toma 0 y la toma 10. Los niveles de IL-10 en el grupo de enfermedad crítica se incrementaron y fueron estadísticamente significativos en la determinación al día 0 y al día 10 con respecto al grupo control. El TNF-ALFA se observa un incremento significativo ($p<0.05$) al día 10, en pacientes críticos, comparado con el grupo control y pacientes con enfermedad moderada y severa.

CONCLUSIONES

Las citocinas proinflamatorias IL6, IL10 y TNF-ALFA se ven incrementadas cuando se comparan con los niveles de tomas basales en comparación con tomas subsecuentes en los pacientes con la COVID 19.

PALABRAS CLAVE

Neumonía por COVID-19, citocinas, severidad de la enfermedad.

ÍNDICE

PÁGINA

1. Introducción.....	11
2. Marco teórico.....	11
3. Justificación.....	17
4. Planteamiento del problema.....	17
5. Hipótesis.....	18
6. Objetivos.....	18
6.1. Objetivo general.....	18
6.2. Objetivos particulares.....	18
7. Material y métodos.....	19
7.1. Diseño del estudio.....	19
7.2. Ubicación espacio-temporal.....	19
7.3. Estrategia de trabajo.....	19
7.4. Diseño y tipo de muestreo.....	19
7.4.1. Tamaño de la muestra.....	20
7.5. Selección de la muestra.....	21
7.5.2.1. Criterios de inclusión.....	21
7.5.2.2. Criterios de exclusión.....	21
7.6. Definición de variables y cuadro de variables.....	22
7.7. Instrumento de medición.....	24
7.8. Método de recolección de datos.....	24
7.9. Técnicas y procedimientos.....	24
7.10. Análisis de datos.....	24
8. Bioseguridad.....	25
9. Consideraciones éticas.....	27
10. Resultados.....	29
11. Discusión.....	42
12. Conclusiones.....	46
13. Bibliografía.....	47

14. Anexos.....	50
14.1 Consentimiento informado.....	50

MARCO TEÓRICO

Los coronavirus comprenden a virus envueltos no segmentados de RNA de cadena positiva, pertenecientes a la familia Coronaviridae al orden de los Nidovirales. Los coronavirus se encuentran ampliamente distribuidos en mamíferos. En humanos son causa conocida de infecciones en el tracto respiratorio que van desde el resfriado común hasta más severas como el daño pulmonar agudo (1). El nombre de la enfermedad que es causada por el virus se denominó oficialmente COVID-19 (*CoronaVirus Disease*). Posteriormente al análisis genómico el virus fue nombrado como SARS-CoV-2 debido a su homología con el SARS-CoV. Es el séptimo coronavirus reconocido que produce una infección en humanos. El SARS-CoV-2 pertenece al subgrupo de los beta coronavirus donde también se encuentran el MERS-CoV que causa el Síndrome Respiratorio del Este Medio (MERS) y el SARS-CoV que cursa el síndrome agudo respiratorio (<https://www.cdc.gov>) (2).

Ciclo viral de SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2 presenta la estructura típica de los coronavirus; en el exterior o envoltura se encuentra la proteína tipo espiga (proteína S o spike), otras poliproteínas y proteínas de membrana. Dentro de la envoltura se encuentran las nucleoproteínas, la RNA polimerasa dependiente de RNA, proteasas de tipo quimiotripsina y papaina, helicasa, glicoproteínas y proteínas accesorias (3).

El ciclo de vida del SARS-CoV-2 comienza cuando la proteína S se une al receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Después de que el receptor se une, ocurre un cambio conformacional de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura con la membrana de la célula huésped y de esta manera se internaliza por endocitosis. Posteriormente el RNA es liberado en la célula huésped para ser replicado y transcrito de manera discontinua en mRNAs subgenómicos que son traducidos en las proteínas virales. Las proteínas virales y el RNA genómico es ensamblado en viriones en el retículo endoplásmico y aparato de Golgi y transportados en vesículas para ser liberados fuera de la célula por exocitosis (3).

Epidemiología

Desde el primer caso reportado en China en diciembre de 2019, pasando por la declaración de pandemia el 11 de marzo de 2020 a la fecha se han reportado casi dos millones de casos de infección por coronavirus y más de 120 mil muertes en todo el mundo (<https://www.who.int>). En México hasta el momento se reportan más de 31,522 mil casos Confirmados, Negativos 71,353, Defunciones 3,160 de los cuales 41.50% Mujeres/58.50% Hombres, Hospitalizados 40.26%/Ambulatorios 59.74% a causa de SARS-CoV-2 (<https://coronavirus.gob.mx>) al 9 de mayo del año en curso.

Pruebas diagnósticas

A la fecha la prueba diagnóstica de referencia para el diagnóstico de COVID-19 es la RT-PCR en tiempo real. Esta prueba está dirigida a amplificar una porción del gen de la envoltura, la nucleocápside o la RNA polimerasa dependiente de RNA del virus mediante el uso de sonda Taqman (5). El espécimen de elección es la toma de exudado nasofaríngeo. Existen diferentes kits para detectar el virus por qRT-PCR, la estrategia recomendada por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para la identificación de pacientes con COVID-19 sugiere, al menos dos sondas para la detección de 2 regiones del gen de la nucleocápside (N1 y N2) y la detección del gen humano RNase P como control interno (6). En cambio, la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere la utilización de sondas dirigidas a la hibridación en la secuencia del gen de la polimerasa dependiente de RNA (RdRP) y el gen de la envoltura. En otros casos, se utilizan otras regiones que han demostrado diferencias significativas en su secuencia con otros coronavirus como el gen de la Espiga (S), la región ORF1ab, entre otros (7). Las muestras de orina y suero usualmente han sido negativas a la presencia de los ácidos nucleicos del virus, sin embargo, existen publicaciones donde mencionan que las muestras de heces han mostrado positividad (5). Semanas posteriores al inicio de la pandemia se han desarrollado estrategias para la detección del virus en puntos de atención primarios, varias compañías han desarrollado ensayos moleculares rápidos (~1 h) de baja complejidad usando plataformas como Abbott ID NOW (Abbott

Laboratories), BioFire FilmArray (bioMerieux), Cobas Liat (Roche Diagnostics), y GeneXpert (Cepheid). Algunos de ellos cuentan actualmente con aprobación por la FDA (por sus siglas en inglés, Food and Drug Administration) (6).

Producción de citocinas en SARS-CoV-2

La fisiopatología específica que causa el SARS-CoV-2 no ha sido bien establecida, pero se asemeja mucho a la producida a las del SARS-CoV que causa daño pulmonar agudo, inducido por la inflamación debida a la replicación viral (1). La ECA2 se expresa a nivel pulmonar, principalmente en células alveolares tipo II las cuales son consideradas como la principal puerta de entrada, además se expresa altamente en la pared cardiaca contrarrestando los efectos de la angiotensina 2 en estados con excesiva activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como la hipertensión, insuficiencia cardiaca y aterosclerosis, las cuales toman relevancia por la predisposición a la primoinfección, así como las complicaciones cardiovasculares asociadas.(7,8)

Se ha identificado que el SARS-CoV-2 genera un incremento en la producción de citocinas en el tejido pulmonar mediante la liberación de varios mediadores proinflamatorios incluida la interleucina-2 (IL-2), IL-6, IL-7, factor estimulante de colonia de granulocitos (GCSF), proteína 10 inducible por interferón humano (IP-10 o CXCL10), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1/CCL2), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 α) y factor de necrosis tumoral- alfa (TNF-ALFA α). Esta tormenta de citocinas puede conducir potencialmente a fenotipos clínicos graves como hipoxia tisular, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e incluso la muerte en los pacientes afectados. Las citocinas, que generalmente actúan para ayudar al sistema inmunológico a combatir las infecciones, son potencialmente dañinas para combatir el COVID-19 (9,10).

La respuesta inmune innata juega un papel crítico durante la infección primaria de virus y bacterias. Los sistemas de reconocimiento de estos patógenos como los receptores tipo Toll (TLRs) promueven la activación de vías de señalización que promueven la producción de citocinas. Muchas de estas citocinas presentan actividad proinflamatoria como: TNF-ALFA- α , IL-1, IL-6 y la IL-8 (11). Numerosos

reportes muestran que muchas infecciones virales respiratorias pueden inducir la producción de varios tipos de citocinas *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo la infección por el virus de la influenza subtipo H1N1 provoca la producción de importantes cantidades de IL-1, IL-6 e IL-8 (12). Debido a que el cuadro clínico de COVID-19 es similar al que produce la infección por el virus SARS-CoV, se puede sugerir que el patrón de citocinas en ambos padecimientos podría ser similar. En un estudio de 20 pacientes diagnosticados con SARS el patrón de citocinas proinflamatorias mostró una marcada elevación en IL-1, IL-6 e IL-12. Dicha elevación se mantuvo por al menos dos semanas. Sin embargo no hubo elevación significativa de las citocinas anti inflamatorias como IL-10, IL-2 e IL-4. En particular la IL-6 juega un papel interesante en respuesta a infecciones virales, ya que dependiendo el contexto celular puede actuar como una citocina pro ó anti-inflamatoria (13). Los puntos de corte para cada citocina proinflamatoria hasta el momento ha sido variable según el método de análisis, la gravedad de los pacientes y la comparación entre pacientes con SDRA por SARS-CoV-2 y otras causas. En un análisis de Matthijs Kox et al. los niveles de citocinas fueron significativamente más bajos en pacientes con COVID-19 que en pacientes con shock séptico con SDRA; las medias fueron 22 pg/mL (95% CI, 18-27) vs 40 pg/mL (95% CI, 30-55) ($P < .01$) para TNF-ALFA; 48 pg/mL (IC del 95%, 35-66) frente a 376 pg/mL (IC del 95%, 190-744) ($P < 0,001$) para IL-6; y 27 pg/mL (95% CI, 23-33) vs 215 pg/mL (95% CI, 133-347) ($P < .001$) para IL-8. Los pacientes con COVID-19 también mostraron concentraciones de IL-6 e IL-8 significativamente más bajas en comparación con los pacientes con shock séptico sin SDRA. Los niveles de TNF-ALFA en pacientes con COVID-19 fueron más altos que en pacientes con trauma, mientras que no hubo diferencias entre los pacientes con COVID-19 y paro cardiaco extrahospitalario o trauma para IL-6. Para IL-8, se encontraron concentraciones más bajas en pacientes con COVID-19 en comparación con pacientes con paro cardiaco extrahospitalario, mientras que no se observaron diferencias frente al grupo de trauma (14). Sin embargo, muchos estudios han confirmado un incremento en los niveles de IL-6 y TNF-ALFA- α en infecciones virales y en el SARS-CoV (15). El estudio del patrón de citocinas en diferentes grados de severidad de COVID-19 podría dar indicios de la progresión de

la enfermedad así como apuntar a diferentes tratamientos que modulen la producción de estas citocinas (16). Uno de estos medicamentos es la cloroquina (CQ) ha sido históricamente utilizada para el tratamiento de la malaria y la amebiasis. La sobredosis de CQ puede causar envenenamiento agudo y la muerte, pero las dosis están bien establecidas, entre la 1 y las 3 horas después de una ingesta de sobredosis. Los efectos ocurren cuando la dosis es de 20mg/kg y son fatales arriba de los 30mg/kg. La sobredosis se presenta con cambios visuales, náusea, hipocalcemia (descenso de potasio en sangre), mareo, convulsiones y muerte. El diazepam se ha utilizado como antídoto (17). Debido a esto se optó por el uso del sulfato de hidroxiclороquina (HCQ) que ha demostrado ser 40% menos tóxico que la CQ (18,19). La CQ es también un agente antiinflamatorio que se utiliza extensivamente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y causa un decremento significativo en la producción de citosinas, en particular aquellas que son de carácter inflamatorio. Tanto la CQ como la HCQ disminuyen significativamente los niveles de IL-6, IL-17, IL-22 y TNF-ALFA- α en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide (20). Se ha sugerido que el mecanismo antiinflamatorio y modulador del sistema inmune de la CQ es debido a que actúa como antagonista de los receptores tipo Toll (TLRs) los cuales son indispensables en reconocimiento de patógenos durante la respuesta inmune innata. Por lo tanto, se ha sugerido que CQ ó HCQ en pacientes con COVID-19 puede contribuir en atenuar la respuesta inflamatoria. (20). Recientemente se ha descrito que la CQ puede inhibir a la quinona reductasa-2, una enzima involucrada en la biosíntesis de ácido siálico que está presente en la enzima convertidora de angiotensina 2 ACE2. (21,22). Por lo que a la fecha existen un número amplio de estudios en todo el mundo en fase clínica que evalúan la eficacia del uso de CQ en el tratamiento de COVID-19 (<http://www.chictr.org.cn>, <https://clinicaltrials.gov>) (23,24).

Características Clínicas para SARS-CoV- 2

De acuerdo a la organización mundial de la salud (OMS) los signos y síntomas de presentación de COVID-19 varían. La mayoría de las personas experimentan fiebre

(83 a 99%), tos (59 a 82%), fatiga (44 a 70%), anorexia (40 a 84%), disnea (31 a 40%), mialgias (11 a 35%). También se han informado otros síntomas inespecíficos, como dolor de garganta, congestión nasal, cefalea, diarrea, náuseas y vómitos (17, 48%). También se ha informado pérdida del olfato (anosmia) o del gusto (ageusia) antes de la aparición de los síntomas respiratorios (10%).

Las personas mayores y los pacientes inmunosuprimidos en particular pueden presentar síntomas atípicos como fatiga, disminución del estado de alerta, movilidad reducida, diarrea, pérdida de apetito, delirio y ausencia de fiebre.

Los síntomas como disnea, fiebre, síntomas gastrointestinales (GI) o fatiga debido a adaptaciones fisiológicas en mujeres embarazadas, eventos adversos del embarazo u otras enfermedades como la malaria, pueden superponerse con los síntomas del COVID-19.

Factores de riesgo de enfermedad grave:

- Edad mayor de 60 años (aumenta con la edad).
- Las enfermedades no transmisibles subyacentes (ENT): diabetes, hipertensión, cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, inmunosupresión y cáncer se han asociado con una mayor mortalidad.
- Tabaquismo.

La OMS definió por severidad el espectro clínico de la COVID-19 en:

Enfermedad leve: Pacientes sintomáticos que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia.

Enfermedad moderada: adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) pero sin signos de neumonía grave, incluida $SpO_2 \geq 90\%$ en el aire ambiente.

Enfermedad severa: adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min; dificultad respiratoria severa; o $SpO_2 < 90\%$ en aire ambiente.

Enfermedad crítica: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que amerita manejo avanzado de la vía aérea con dispositivo de ventilación mecánica invasiva e ingreso a UCI.

Con respecto a laboratorio se han encontrado en casos severos, leucocitos ($\geq 10 \times 10^9 /L$) y linfopenia ($< 0.8 \times 10^9/L$). Con respecto a marcadores inflamatorios la deshidrogenasa láctica (DHL), dímero-D, proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y ferritina se encontraron significativamente altos en los casos severos y críticos (25).

JUSTIFICACIÓN

La fisiopatología y los mecanismos que le confieren la alta patogenicidad al SARS-CoV-2 es aún desconocida, es bien reconocido que una de las complicaciones clínicas del SARS es el proceso inflamatorio generalizado, acompañado de una lluvia de citocinas inflamatorias. Este estado proinflamatorio es considerado por varios grupos de investigadores, que es clave en el estudio del seguimiento bioquímico de los pacientes que cursan con SARS-CoV-2. Esto sugiere que la tormenta de citocinas puede estar asociada de manera relevante a la enfermedad en los estados de severo y crítico de los pacientes. En este estudio nuestro objetivo es medir los niveles séricos de citocinas proinflamatorias en pacientes moderados, severos y críticos con neumonía por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por el SARS-CoV-2 ha mostrado ser un tipo de propagación hacia la población que depende del tiempo. La infraestructura en cualquier país del mundo, no cuenta con un sistema de salud eficiente que tenga la capacidad de atender al elevado número de pacientes que por la tasa de contagio llegaran a la necesidad de ventilación mecánica con el elevado riesgo de complicaciones. Por lo anterior nos interesa implementar un protocolo para medir los niveles séricos de citocinas proinflamatorias en pacientes severos y críticos con neumonía por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El estudio del patrón de

citocinas en diferentes grados de severidad de COVID-19 podría dar indicios de la progresión de la enfermedad así como apuntar a diferentes tratamientos que modulen la producción de estas citocinas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles serán los niveles séricos de citocinas proinflamatorias en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 con afectación moderada, severa y crítica?

HIPÓTESIS

Los niveles séricos de citocinas se encontrarán elevados 2-3 veces su valor normal, en los pacientes internados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 con enfermedad moderada, severa ó crítica de acuerdo a lo reportado en la literatura.

OBJETIVO GENERAL

Medir los niveles séricos de citocinas proinflamatorias en los pacientes internados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 con enfermedad moderada, severa y crítica, en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Medir los niveles séricos de citocinas proinflamatorias en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 a su ingreso (T0), al día 5 (T5) y día 10 de hospitalización (T10).
2. Describir el perfil de liberación de citocinas proinflamatorias de acuerdo a la gravedad de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.
3. Ver la correlación entre citocinas proinflamatorias y gravedad de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

MATERIALES Y METODOS

Lugar de estudio

El estudio se llevó a cabo en la Ciudad de México. Las muestras de 3 mL de sangre periférica fueron colectadas por personal Médico en el

Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del CMN La Raza del 01 de junio al 30 de septiembre del 2020. Las muestras colectadas fueron llevadas de manera inmediata a la Unidad de Investigación Biomédica para la medición sérica de las citocinas.

Población del estudio

Se colectaron 2 mL de sangre periférica de 29 pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 con PCR positiva en el Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional La Raza.

Se colectó 3 mL de sangre periférica de 20 adultos con PCR negativa a SARS-CoV-2 (grupo control), en el Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional La Raza.

Toma de Muestra

Se le tomó una muestra de 3 mL de sangre en una vena del brazo, (aproximadamente 1 cucharadita) en 1 tubo (BD Vacutainer® para Suero con Gel Separador) etiquetado (T0). En caso de que se confirme diagnóstico positivo para COVID-19, se le hará nuevamente otra toma de muestra de sangre de 3mL al día 5 (T5) y al día 10 de hospitalización (T10).

Tipo de estudio

Por la maniobra de investigador: Observacional

Por el número de mediciones: Longitudinal

Por la recolección de datos: Prolectivo

Por la dirección: Prospectivo

Período de realización de estudio: Por 4 meses a partir del 01 de junio al 30 de septiembre del 2020.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

La N de este proyecto se realizó a conveniencia de acuerdo al total de muestras recibidas del 01 de junio al 30 de septiembre del 2020. De un total de aproximadamente 800 pacientes hospitalizados durante este periodo, se recolectaron 188 muestras de pacientes que ingresaron para medir niveles de citocinas.

Para la medición de las citocinas se procesaron 49 muestras divididas en grupos por severidad como se muestra en la tabla 1.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Sujetos mayores de 18 años de edad.
- 2.- Pacientes hospitalizados como caso sospechoso o confirmado de COVID-19 con enfermedad moderada, severa ó crítica.
- 3- Sexo masculino y femenino.
- 4- Consentimiento informado firmado de aceptación por paciente o familiar responsable.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1- Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión.
- 2- Que el paciente o familiares se rehúsen a participar en el protocolo de estudio.

VARIABLE	DEFINICION	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE
	CONCEPTUAL.		VARIABLE/MEDICIÓN.
Control (COVID 19 negativo)	Paciente que acudió a valoración por algún síntoma respiratorio, requirió hospitalización pero que la PCR para SARS-CoV-2 fue negativa.	Paciente que no ameritó continuar hospitalizado porque tuvo mejoría y se descartó infección por SARS-CoV-2.	Cualitativa nominal
Enfermedad por COVID 19 Moderada	Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) pero sin signos de neumonía grave, incluida SpO2 ≥ 90% en el aire ambiente.	Paciente que no requirió continuar con oxigenoterapia o el uso del mismo fue menor a 5 días.	Cualitativa nominal
Enfermedad por COVID 19 Severa	Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min; dificultad respiratoria severa; o SpO2 <90% en aire ambiente.	Paciente que amerita altos flujos de oxígeno o ventilación mecánica no invasiva para mantener saturación meta y tratamiento farmacológico de acuerdo a guía de tratamiento local.	Cualitativa nominal
Enfermedad por COVID 19 Crítica	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).	Paciente que amerita manejo avanzado de la vía aérea con dispositivo de ventilación mecánica invasiva e ingreso a UCI.	Cualitativa nominal
Interleucina 2 (IL-2)	Citocina es producida por los linfocitos T CD4+ activados	Actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T, induce todos los tipos de subpoblaciones de linfocitos y activa la proliferación de linfocitos B.	Cuantitativa
Interleucina 6 (IL-6)	Glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos	Se sinergiza con IL-1b y TNF para regular al alza la expresión de tripsina, que activa las metaloproteinasas de la matriz y provoca la ruptura de la membrana basal y la matriz extracelular, lo que, a su vez, da como resultado un aumento de la permeabilidad tisular y edema.	Cuantitativa
Interleucina 8 (IL-8)	Se sintetiza por fibroblastos, células endoteliales, monocitos, macrófagos y células dendríticas.	Regula la producción de moléculas de adhesión, la formación de lípidos bioactivos, amplifica la inflamación local, y estimula la angiogénesis.	Cuantitativa

Interleucina 10 (IL-10)	Factor de inhibición de la síntesis de citocinas	Inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos	Cuantitativa
Factor de necrosis tumoral alfa. (TNF-ALFA)	Citoquina que producen varias células del sistema inmune, principalmente macrófagos y monocitos.	Favorece el reclutamiento de linfocitos y neutrófilos.	Cuantitativa
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.		Cuantitativa
Género	Condición de tipo orgánica que diferencia a la mujer del hombre.		Cualitativo Nominal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizando el programa GraphPad PRISM Versión 6.

Se analizó la distribución de los datos utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis de los datos se utilizara estadística descriptiva. Las medianas de las concentraciones de las citocinas se compararon utilizando la prueba de Kruskal Wallis y un análisis post oc para comparaciones multiples de Dunn´s. Se tomó como significativo $p < 0.05$.

COLECTA DE SUERO Y PRESERVACIÓN

Las muestras clínicas de sangre periférica fueron recolectadas por personal médico del Hospital de Infectología y Área de atención a COVID-19. Se le tomó una muestra de sangre en una vena del brazo, se obtuvo una muestra de sangre periférica de 3 mL (aproximadamente 1 cucharadita) y se guardó en 1 tubo Hemogard de color dorado (BD Vacutainer® para Suero con Gel Separador) el interior de las paredes del tubo que están recubiertas de silicona que contiene partículas de sílice para activar la coagulación. En el fondo del tubo se encuentra un polímero de gel, que durante la centrifugación por gradientes de densidad se ubica entre el suero y el paquete celular. La primera toma se etiquetó (T0). Cuando se confirmaba diagnóstico positivo para COVID-19, se le realizaron toma de muestra de sangre periférica de 3mL al día 5 (T5) y día 10 de hospitalización (T10).

Todas la tomas se realizaron conforme a las normas y recomendaciones emitidas por los organismos reguladores y autoridades sanitarias. En la unidad se realizaron los siguientes procedimientos, la muestra se centrifugo a 2500 - 3000 rpm durante 10 min para posteriormente extraer el plasma en una campana de bioseguridad Tipo II. El suero se almacenó a -20 grados en un ultra congelador hasta su uso.

MEDICIÓN DE CITOCINAS POR TÉCNICA DE LUMINEX XMAP.

La determinación *in vitro* del patrón de citosinas en suero de pacientes positivos a COVID-19 ingresados al Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”, se realizó de la siguiente manera: se midió la presencia en suero de IL-6, IL-10, TGF alpha, TNF-ALFA alpha y TNF-ALFA Beta y VEGF con la técnica de LUMINEX, xMAP con esferas, según la metodología propuesta por el fabricante, Milliplex Map Human Cytokine Magnetic Bead Panel (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) . La técnica de esferas de xMap es un inmunoensayo tipo sándwich de fase sólida. El analito es clasificado a través de un código de dos colores que tiene la esfera y la abundancia del analito en la esfera es determinado por fluorescencia de la ficoeritrina acoplada a la detección de anticuerpos. La medición de los niveles de la fluorescencia conocida derivada de las diluciones de las citocinas es utilizada para la creación de las curvas estándar. Estas 4 o 5 curvas logísticas de parámetro son utilizadas para estimar las concentraciones de los analitos que dan los valores de la fluorescencia mediana intensidad (MFI)(27).

BIOSEGURIDAD:

Este protocolo que se presenta se considera de riesgo mínimo debido a que se colectarán toma de muestra sanguínea por lo que el paciente previo consentimiento informado, podrá tener la formación de un hematoma debido a la punción de la vena para la toma de la muestra. Esto se explica con detenimiento en la carta de consentimiento.

1. Se anexa la carta de implicaciones de bioseguridad que informa acerca del manejo de las muestras. Los RPBI generados durante el estudio serán manejados bajo la norma NOM-087-ECOL-SSA1-2002.
2. Se tomó una muestra de sangre en una vena del brazo de sangre periférica de 3 ml (aproximadamente 1 cucharadita) y se colocó en 1 tubo (BD Vacutainer® para Suero con Gel Separador) etiquetado (T0). En caso de que se confirmará diagnóstico positivo para COVID-19, se le tomó nuevamente otra toma de muestra de sangre de 3ml a la semana 1 etiquetado (T5) y a la semana 2 de haber iniciado el tratamiento etiquetado (T10).

3. En caso de que el paciente o representante legal acepten participar en el protocolo se tienen dos opciones de almacenamiento de la muestra que se menciona en la carta de consentimiento informado; en caso de elegir 1- Si autorizo que se analice mi expediente clínico y las muestras de sangre periférica y plasma para este estudio . La muestra se guardara por dos años que es la duración de este protocolo. En caso de tomar opción 2- Si autorizamos que la muestra que se tome se utilice para estudios futuros u otros protocolos aprobados relacionados con este padecimiento hasta por 10 años . La muestra de suero podrá ser guardada hasta por 10 años. La Biocustodia estará a cargo del responsable del proyecto la Dra. Vilma Carolina Bekker Méndez responsable principal del protocolo.

3. Todo el material punzocortante que haya sido empleado para la toma de muestras, así como el desecho de estas en el laboratorio serán depositados en los recipientes asignados para este tipo de desecho. La Unidad de Investigación Biomédica cuenta con áreas para realizar los procesos en campanas de Bioseguridad Tipo II, necesarias para el manejo de las muestras de estos pacientes.

4. Este protocolo no contempla el uso de fármacos o de procedimientos quirúrgicos más allá de los indicados por las normas vigentes para el tratamiento de infección por SARS-CoV2, por lo cual los riesgos y efectos colaterales para el participante son mínimos.

5. Para el desarrollo del presente proyecto, todos los procedimientos que involucren el manejo de suero, serán realizados acorde a lo establecido en el “Manual de Bioseguridad en el Laboratorio” editado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, se seguirá las recomendaciones para trabajar este tipo de muestras de COVID-19, bajo una campana con nivel de bioseguridad Tipo II, (BSL-2), abriendo los tubos y las canastillas de centrifugación debajo de la campana y con equipo de protección personal (PPE) (bata desechable, doble guante, mascarilla N95, zapatones y protección ocular) también se cuenta con Lavado de ojos y regadera.

Todas las Indicaciones y recomendaciones fueron tomadas del manual y guía de seguridad “Guía de Bioseguridad para Laboratorio para el nuevo coronavirus (2019-nCoV): Recomendaciones”, (<https://www.who.int/docs/default->

source/coronaviruse/laboratory-biosafety-novel-coronavirus-version-1). Así mismo, el personal adscrito a la Unidad y los involucrados en el proyecto cuentan con experiencia en los procedimientos y están capacitados para los procesos requeridos en el laboratorio. Por lo que se tienen las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del proyecto.

Las instalaciones, los procedimientos de bioseguridad para la toma y manejo de las muestras biológicas y desecho así como la infraestructura necesaria para llevar a cabo los procedimientos antes mencionados, se realizan basadas en las Normas Oficiales Mexicanas, las cuales se mencionan a continuación:

- NOM-007-SSA3-2011, para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.
- NOM-017-STPS-2008, equipo de protección personal - Selección, uso y manejo en los centros de trabajo.
- NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, protección ambiental - Salud ambiental
- Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.

Guías Internacionales:

Manual de Bioseguridad en el Laboratorio (2005) de la Organización Mundial de la Salud. 3a. edición. CWA15793. Laboratory biorisk management standard (2008) del Comité Europeo de Normalización. NSF/ANSI 49 – 2008. Biosafety Cabinetry: Design, Construction, Performance, and Field Certification (2008). Annex E. También es importante mencionar, que todos estos manuales fueron utilizados para la elaboración del Manual de Bioseguridad interno con el que cuenta la Unidad de Investigación Biomédica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al respecto de consideraciones éticas, se le entregara a todos los pacientes o representantes legales, documento de consentimiento informado (Se incluye en Anexo I) basado sobre los Principios Éticos para la Investigación Médica. Lo cual involucra sujetos humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia 1964, modificada en Fortaleza, Brasil 2013. Los datos y los resultados de

los participantes serán estrictamente confidenciales, se asignará un número de folio interno dado por la Unidad de investigación.

RESULTADOS

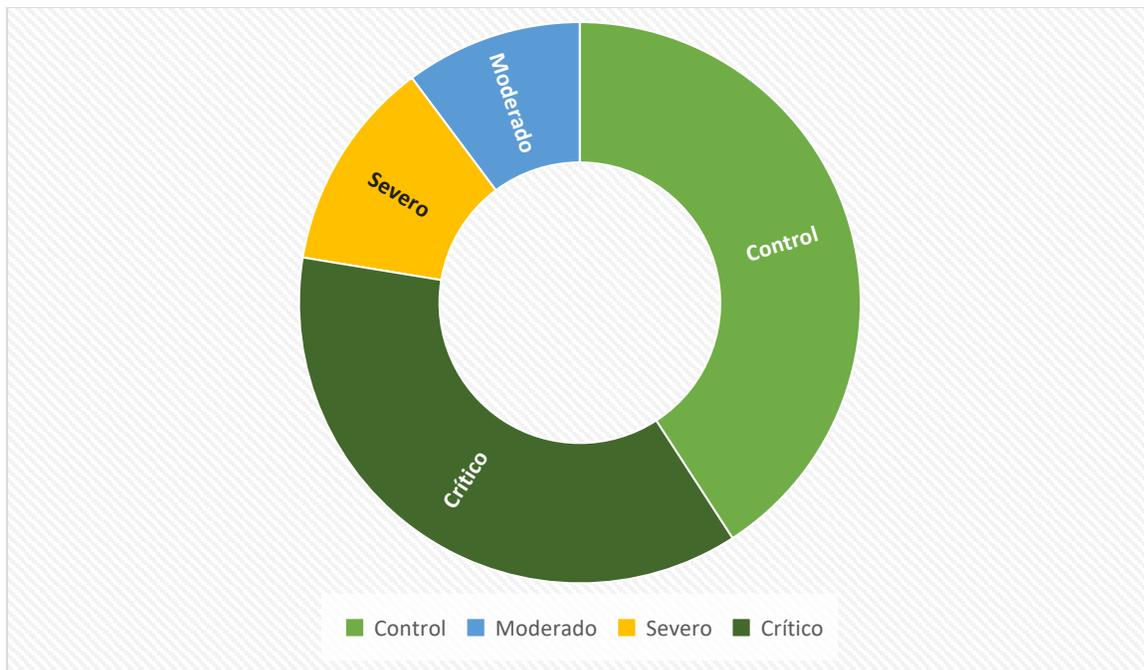
A continuación se presentan los resultados obtenidos derivados del análisis de 29 pacientes adultos hospitalizados positivos por PCR a COVID-19 y 20 adultos negativos a COVID-19 que fueron incluidos en este estudio.

Tabla 1: Distribución de pacientes por grupos de estudio.

Grupos	N(%)
Control (COVID 19 negativo)	20(40.8)
Moderado	5(10.2)
Severo	6(12.2)
Crítico	18(36.7)
Total	49(100)

Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

Gráfica 1: Distribución de pacientes por grupos de estudio.



Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

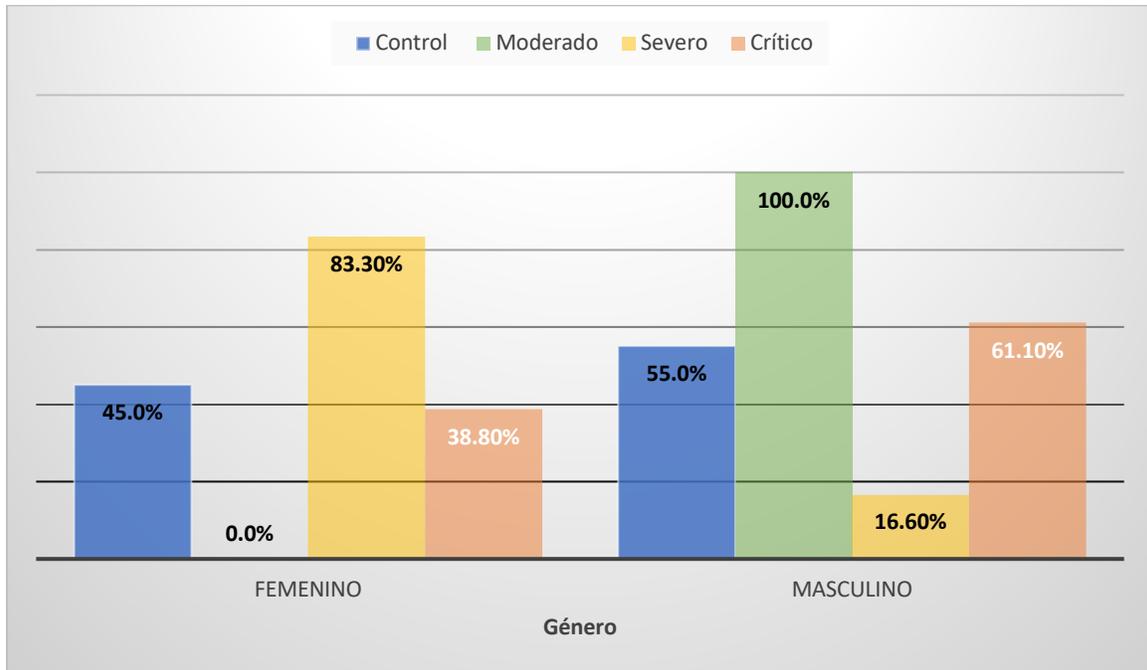
En los pacientes con neumonía por la COVID-19, predominó la enfermedad crítica representado por el 36.7% (18 pacientes), seguido por la enfermedad severa representado por el 12.2% (6 pacientes) y por último la enfermedad moderada representado por el 10.2% (5 pacientes).

Tabla 2: Distribución de pacientes por género.

Género	Género				P
	Control (COVID 19 negativo) N(%)	Moderado N(%)	Severo N(%)	Crítico N(%)	
Femenino	9(45)	0	5(83.3)	7(38.8)	0.212
Masculino	11(55)	5(100)	1(16.6)	11(61.1)	
Total	20(100)	5(100)	6(100)	18(100)	

Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

Gráfica 2: Distribución de pacientes por género.



Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

La prueba de Kruskal-Wallis arrojó un valor $p=0.212$ por lo que se asume que los tres grupos se comportaron de manera similar.

Tabla 3: Comparativo de edad de pacientes.

Edad	Edad								P
	Control		Moderado		Severo		Crítico		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Edad	53.3	16.35	52.24	16.86	55.29	18.46	54.24	15.37	0.880

Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

Gráfica 3: Comparativo de edad de pacientes.



Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

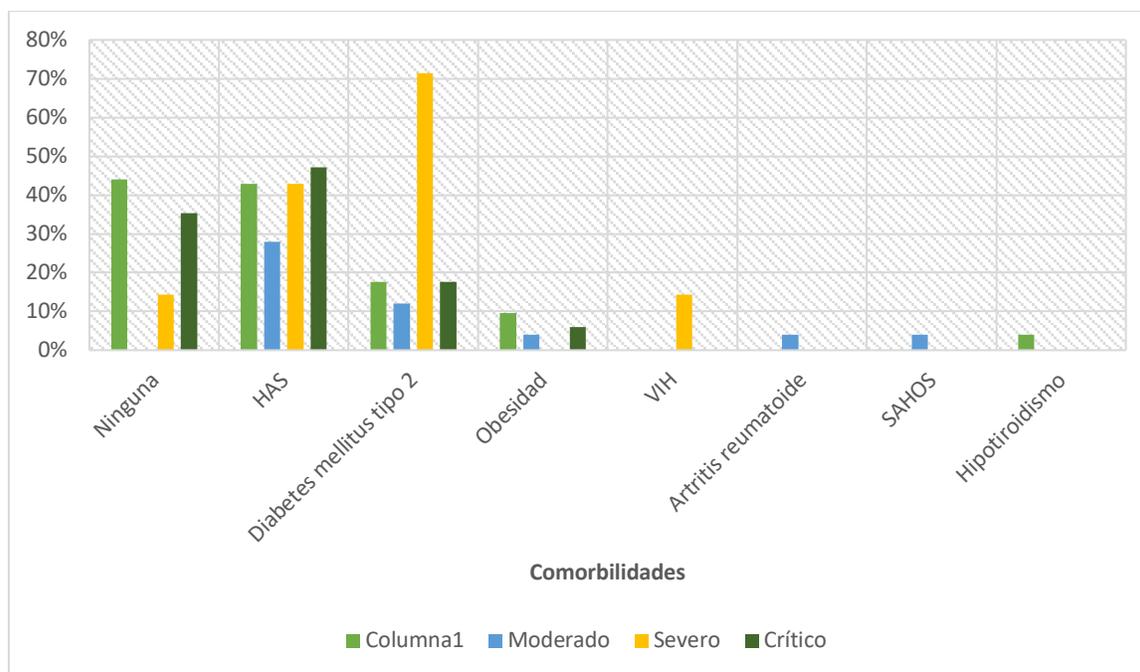
La prueba de ANOVA de un factor arrojó un valor $p=0.880$ por lo que se asume que los grupos se comportaron de manera similar.

Tabla 4: Comparativo de comorbilidades de pacientes.

Comorbilidades	Severidad				P
	Control N(%)	Moderado N(%)	Severo N(%)	Crítico N(%)	
Ninguna	8(44.2)	0(0.0)	1(14.3)	6(35.3)	0.260
HAS	3(42.9)	1(28)	3(42.9)	8(47.1)	0.432
DM2	3(17.6)	1(12)	5(71.4)	3(17.6)	0.004
Obesidad	6(9.5)	3(4)	0(0)	1(5.9)	0.806
VIH	0	0	1(14.3)	0	0.050
Artritis reumatoide	0	1(4)	0	0	0.619
SAHOS	0	1(4)	0	0	0.619
Hipotiroidismo	1(4)	0	0	0	0.619

Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

Gráfica 4: Comparativo de comorbilidades de pacientes.



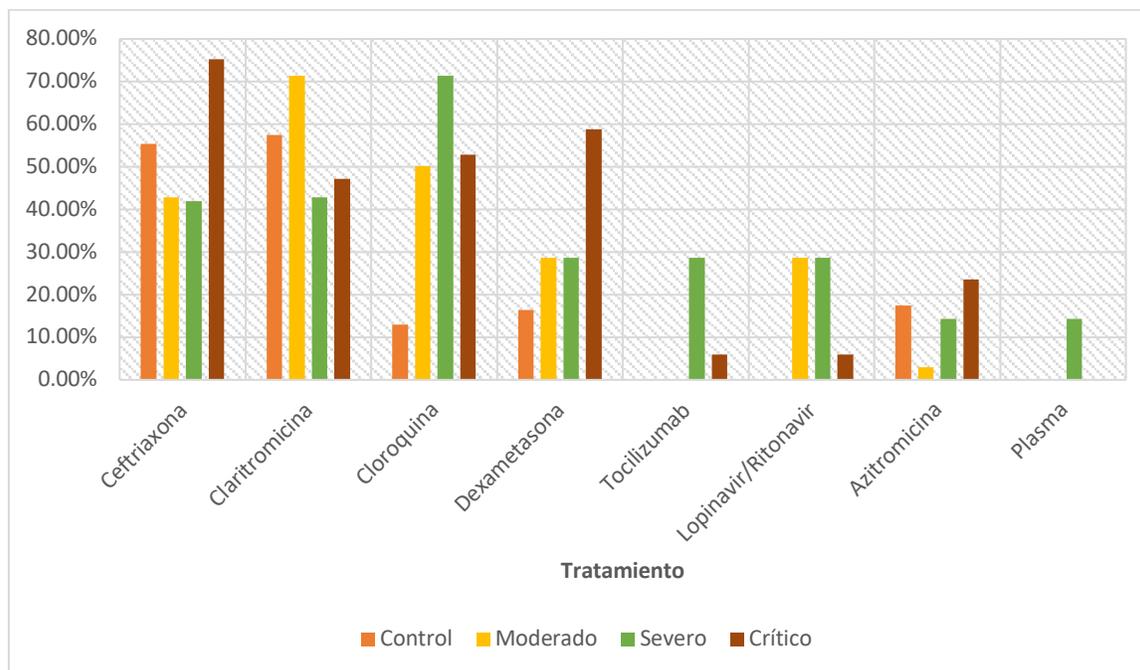
Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

Tabla 5: Comparativo del tratamiento de pacientes.

Tratamiento	Tratamiento				P
	Control N(%)	Moderado N(%)	Severo N(%)	Crítico N(%)	
Ceftriaxona	6(55.3)	3(42.9)	3(41.9)	6(75.3)	0.41
Claritromicina	6(57.4)	5(71.4)	3(42.9)	8(47.1)	0.21
Cloroquina	3 (12.9)	4(50.1)	5(71.4)	9(52.9)	0.60
Dexametasona	3(16.4)	2(28.6)	2(28.6)	10(58.8)	0.001
Tocilizumab	0	0	2(28.6)	1(5.9)	0.22
Lopinavir/Ritonavir	0	2(28.6)	2(28.6)	1(5.9)	0.1
Azitromicina	2(17.4)	3(19.2)	1(14.3)	4(23.5)	0.377
Plasma	0	0	1(14.3)	0	0.60

Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

Cuadro 5: Comparativo del tratamiento de pacientes.



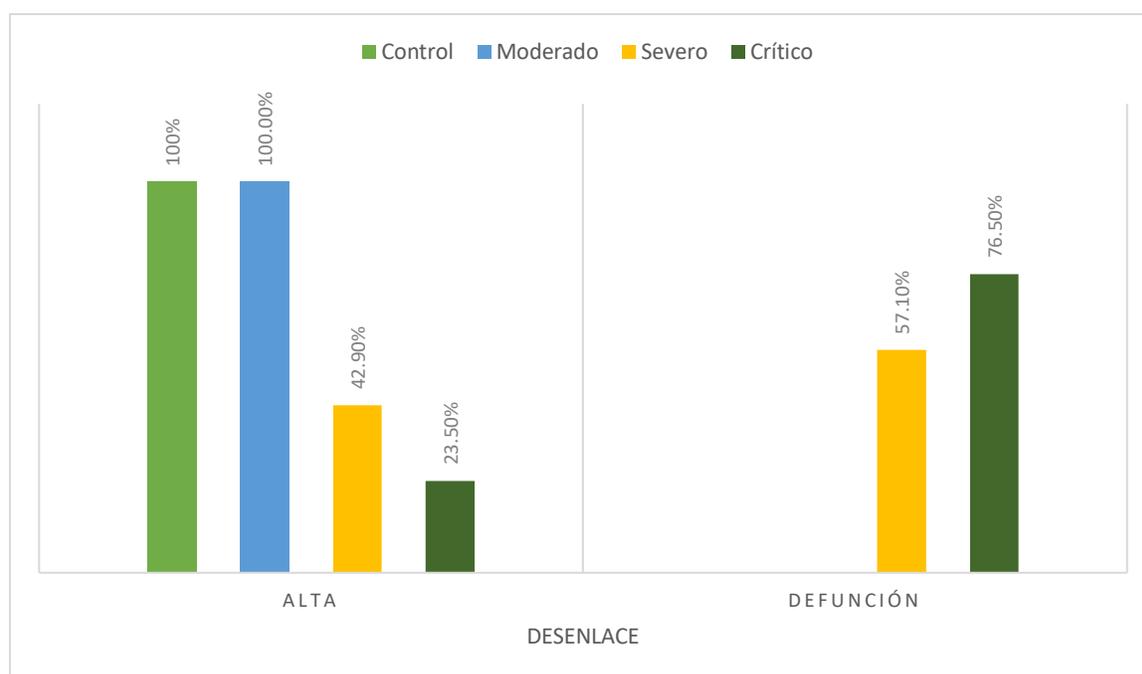
Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

Tabla 6. Desenlace de los pacientes por categorías de severidad.

Desenlace	Severidad				P
	Control N(%)	Moderado N(%)	Severo N(%)	Crítico N(%)	
Alta	20(100)	5(100)	2(42.9)	4(23.5)	0.001
Defunción	0	0	4(57.1)	13(76.5)	
Total	20(100)	5(100)	6	18(100)	

Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

Gráfica 6: Desenlace de los pacientes por categorías de severidad.



Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

El alta fue predominante en el grupo control y moderado (100.0%) seguido de severo (42.9%) y crítico (23.5%) mostrándose significativo ($p=0.001$). La defunción predominó en el grupo crítico (76.5%) seguido de severo (57.1%) y ausente en el grupo moderado y control, resultando significativo ($p=0.001$).

Tabla 7: Comparativo de los niveles de citocinas entre grupos de estudio con respecto al tiempo de toma.

Citocinas	Determinaciones								
	Control		Día 0		Día 5		Día 10		P
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
IL-2	1.1	(0.77-1.33)	1.12	(0.81-1.6)	0.84	(0.48-1.7)	1.27	(0.75-2.6)	NS
IL-6	7.62	(3.21-37.84)	12.30	(5.3-36)	19.18	(5.2-76)	91.94	(21-504)	0.019
IL-8	17.43	(8.12-52.97)	14.08	(7.8-27)	33.43	(7.5-105)	49.16	(16-201)	NS
IL-10	1.14	(0.44-2.8)	7.07	(2.8-17)	1.89	(0.56-8.1)	8.65	(0-33)	0.09
TNF-ALFA	13.98	(9.3-19)	7.97	(4.8-14)	10.58	(5.5-32)	20.3	(12-41)	<0.001

NS=no significativa.

Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

La prueba de Kruskal-Wallis con análisis post-hoc de Dunn con respecto a la IL-2 no encontró diferencia en la concentración entre las tomas por día. La IL-6 tuvo un incremento significativo ($p=0.0193$) en el día 10 con respecto al grupo control. Mientras que la IL-10 tuvo un incremento significativo ($p=0.0094$) en el día 5 cuando se compara con el grupo control. La IL-8 muestra un incremento en determinaciones secuenciales al día 10 con respecto al grupo control, aunque no muestra ser significativo. Con respecto al TNF-ALFA se encontró un incremento significativo ($p<0.001$) en la determinación secuencial al día 0, día 5 y 10 al compararlo con el grupo control. Como se observa en la gráfica 7.

Gráfica 7: Comparativo de los niveles de citocinas entre grupos de estudio con respecto al tiempo de toma.

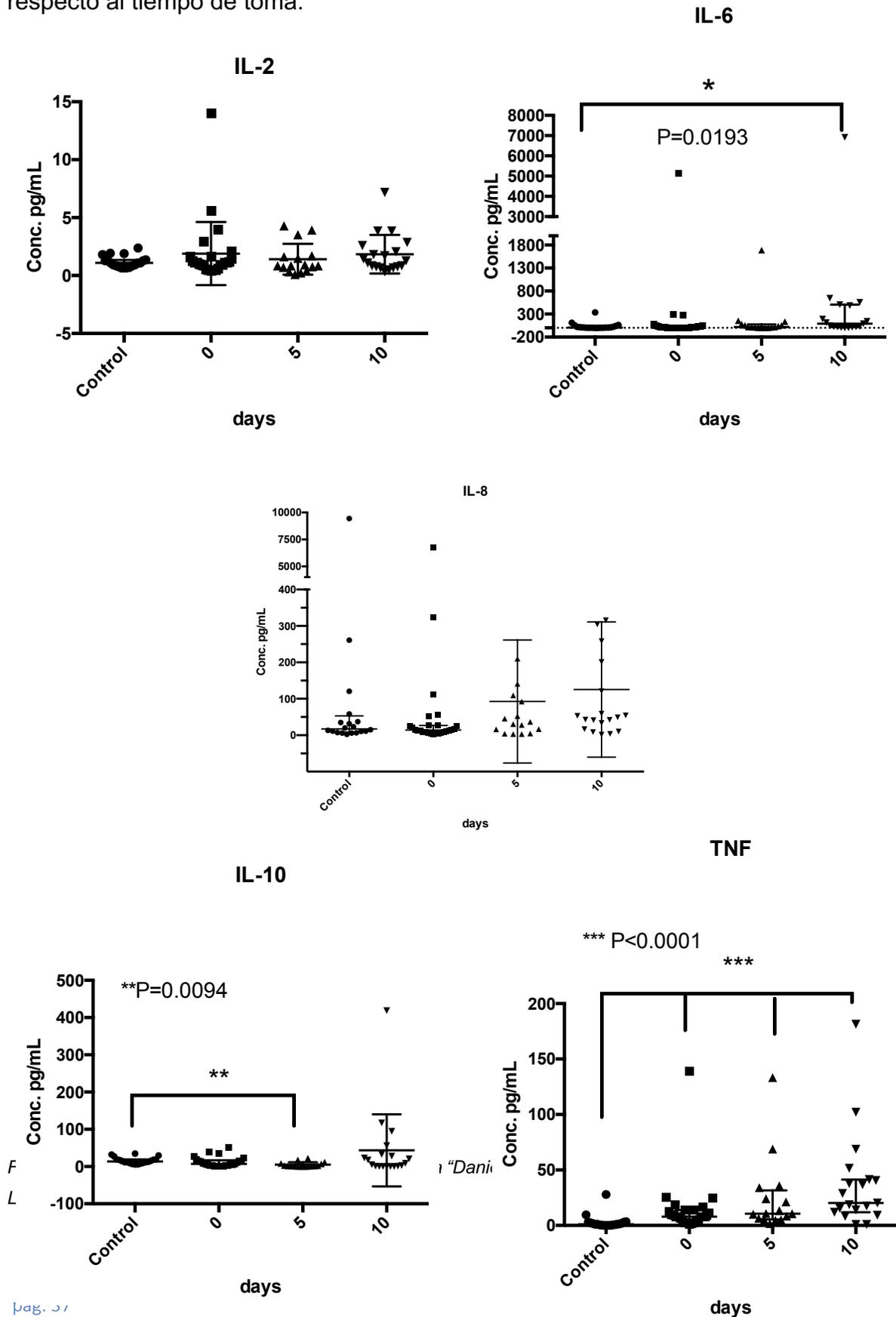


Tabla 8: Comparativo de los niveles de citocinas entre PCR negativa y PCR positiva de acuerdo a la severidad de la enfermedad en pacientes con la COVID 19.

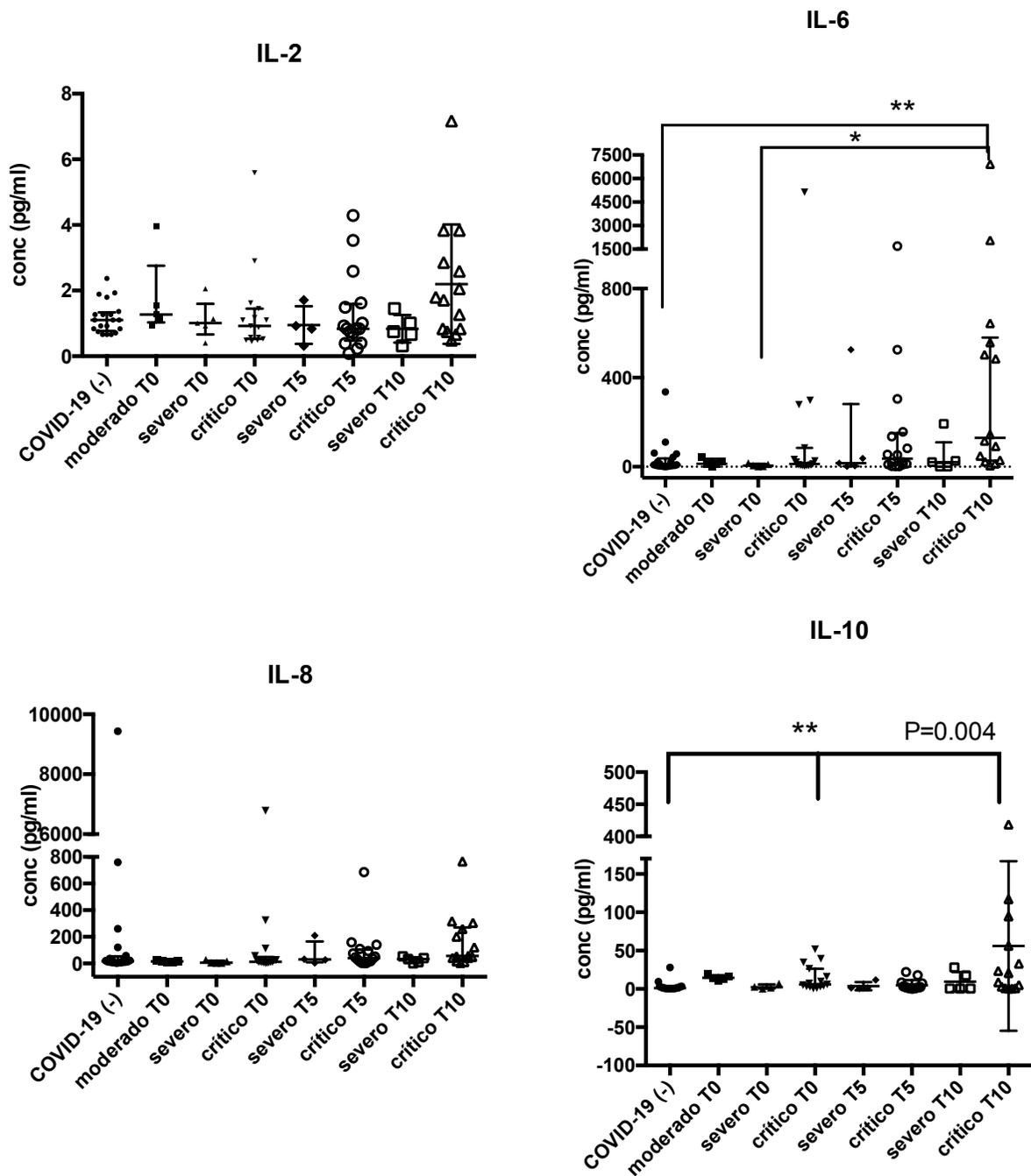
Citocinas	Severidad																P
	Control		Moderado		Severo						Crítico						
	T0		T0		T0		T5		T10		T0		T5		T10		
Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR
IL-2	1.1	(0.77-1.33)	1.27	(1.03-2.75)	0.9	(0.66-1.6)	0.88	(0.45-1.51)	0.75	(0.49-1.23)	1.1	(0.53-1.45)	0.84	(0.47-1.58)	1.75	(0.81-3.1)	NS
IL-6	7.62	(3.21-37.84)	13.17	(6.61-35.52)	4.6	(1.02-13.41)	16.55	(2.3-281.7)	20.54	(0.74-109.6)	12.33	(5.49-84.22)	36.73	(9.56-151.5)	130.1	(27.51-579.9)	0.008
IL-8	17.43	(8.12-52.97)	14.99	(7.99-19.57)	6.22	(4.2-21.4)	30.44	(9.97-165.6)	33.67	(5.06-47.74)	12.88	(8.41-49.37)	41	(13.45-104.8)	56.33	(35.91-269.8)	NS
IL-10	1.14	(0.44-2.8)	14.57	(12-18)	2.3	(0.52-5.9)	1.4	(0.71-9.1)	0.44	(0.44-23)	5.9	(3.1-26)	2	(0.92-7.2)	15	(1.2-66)	=0.004
TNF-ALFA	13.98	(9.3-19)	3.91	(1.8-6.5)	14	(5.2-21)	10	(6.3-29)	16	(10-33)	8	(6.4-14)	10	(6.6-23)	37	(16-60)	<0.001

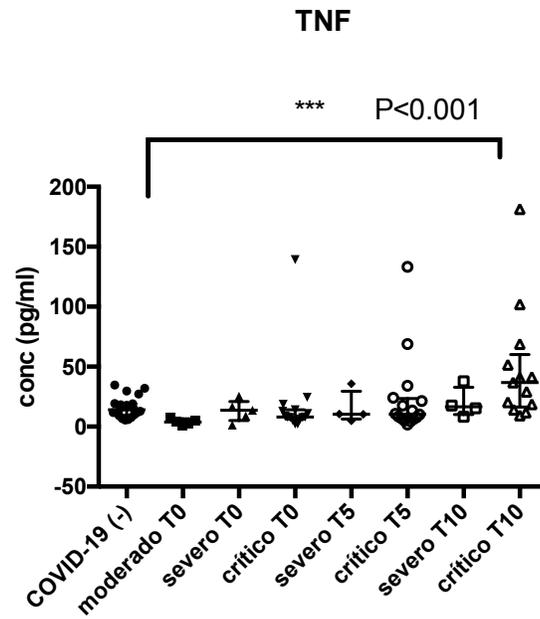
NS=no significativa.

Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

La prueba de Kruskal-Wallis con análisis post-hoc de Dunn con respecto a la IL-2 no encontró diferencia en la concentración de citocinas, aunque parece que en enfermos críticos si hay aumento con respecto al control y toma 0 de los enfermos por la COVID 19. La IL-6 tuvo un incremento significativo ($p=0.008$) en el día 10 con respecto al control en enfermedad crítica y en enfermedad severa entre la toma 0 y la toma 10. La IL-8 no demostro cambios significativos en los grupos durante las diferentes determinaciones. La IL-10 en el grupo de enfermedad crítica tuvo un incremento estadisiticamente significativo en la determinación al día 0 y al día 10 con respecto al grupo control. El TNF-ALFA tuvo un incremento significativo ($p<0.05$) tras la determinación secuencial al día 10 en pacientes críticos, comparado con el grupo control y pacientes con enfermedad moderada y severa.

Gráfica 8: Comparativo de los niveles de citocinas entre PCR negativa y PCR positiva de acuerdo a la severidad de la enfermedad en pacientes con la COVID 19.

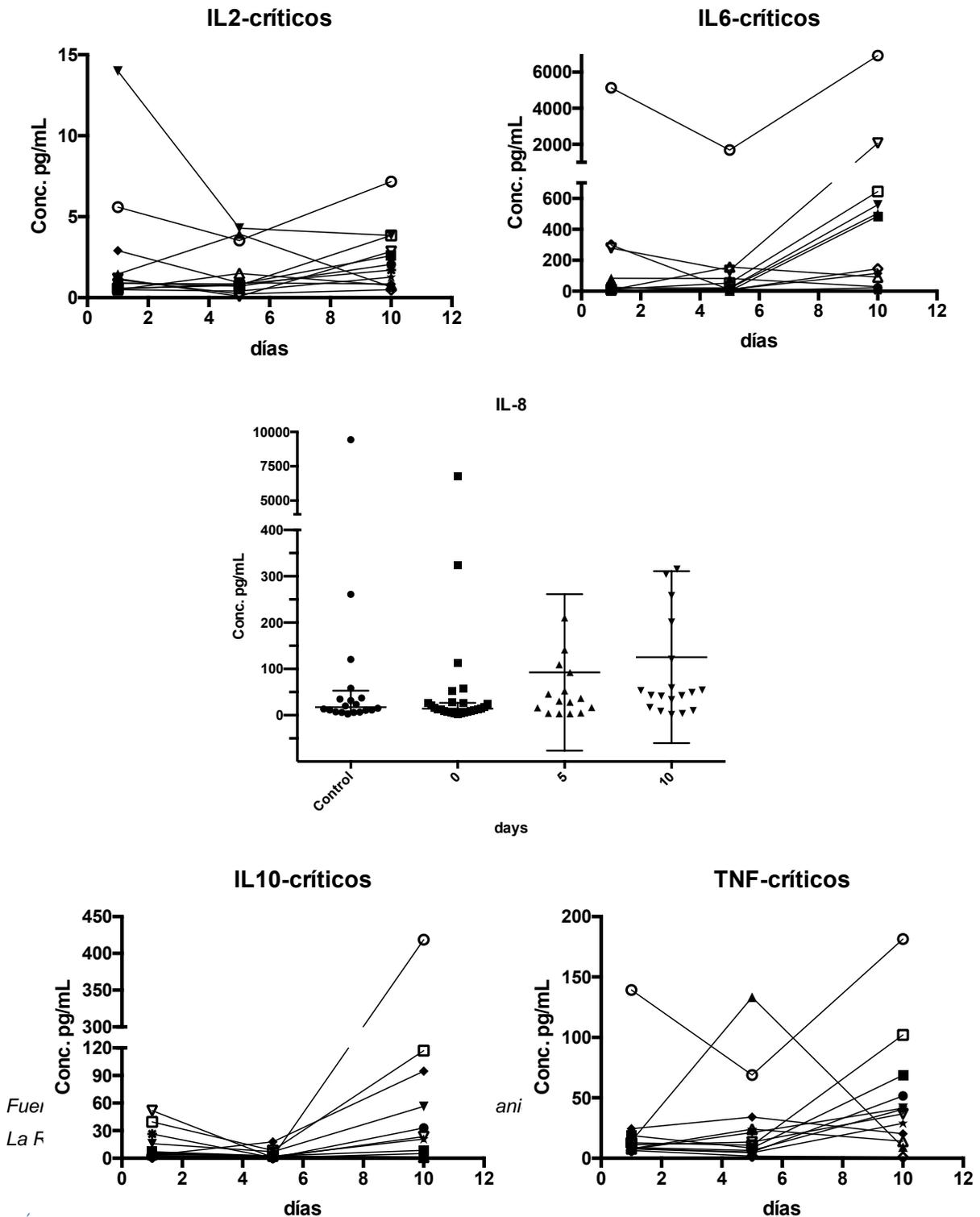




Fuente: Estudio realizado en el Hospital de Infectología "Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional La Raza

En la gráfica 9 se observa un incremento en la concentración de citocinas por paciente con enfermedad crítica en los días 0, 5 y 10 para IL-6, IL-10 y TNF-ALFA. Con respecto a IL-2 e IL-8 no se observa el incremento.

Gráfica 9: Comparativo de la medición de citocinas en pacientes críticos con la COVID 19.



DISCUSIÓN

Posterior al análisis de los resultados se encontró que las características demográficas de los pacientes no difirieron entre grupos de severidad aunque si es evidente que el grupo mayormente afectado fueron adultos entre 50-55 años. Esta reconocido por los CDC que en comparación con los adultos más jóvenes, los adultos mayores tienen más probabilidades de requerir hospitalización si contraen COVID-19, incluso a partir de los 50 años el riesgo de hospitalización y muerte aumenta exponencialmente de 4 a 13 veces y de 30 a 630 veces respectivamente.

Las comorbilidades fueron prácticamente idénticas entre grupos, con excepción de diabetes mellitus e hipertensión que fueron las más prevalentes en los grupos demostrando la alta prevalencia de esta enfermedad en nuestro país y posiblemente como factor de riesgo para desarrollar otras enfermedades. En la pandemia actual de SARS-CoV-2, algunos estudios han encontrado una asociación entre la diabetes y la enfermedad grave. Informes de China e Italia (28) mostraron que los pacientes mayores con enfermedades crónicas, incluida la diabetes, tenían un mayor riesgo de sufrir COVID-19 grave y mortalidad. Llama la atención que el paciente con VIH mostro significancia estadística pero las evidencias acerca del mayor riesgo que corren las personas con VIH de infectarse por el SARS-CoV-2 y/o de presentar complicaciones clínicas de la COVID-19 en comparación con la población general son cambiantes y contradictorias. Varias series de informes de casos y pequeños estudios de cohortes entre personas con VIH hospitalizadas a causa de la COVID-19 han mostrado unos resultados clínicos comparables y un riesgo similar de infección por SARS-CoV-2 respecto a la población general, particularmente en aquellos casos en que la infección por VIH se encuentra bien controlada (toman TAR y presentan un recuento de CD4 > 200 células/mm³ y carga vírica suprimida).

Se encontró que la mortalidad fue mayor en los grupos de enfermedad crítica y severa, esto se puede atribuir ya sea por un factor genético hereditario predisponente que aunado a un entorno hostil por mala calidad de vida, múltiples

comorbilidades, favorecen principalmente daño a nivel pulmonar y secundariamente a múltiples sistemas.

Actualmente se sabe que el papel de los antibióticos no tiene razón en tratamiento de la COVID 19. A principios de la pandemia se había recomendado el uso de azitromicina en combinación hidroxiclороquina por un estudio francés que aparentemente había demostrado que negativizaba al paciente previamente detectado al día 6, sin embargo posteriormente se demostró que la publicación presentaba defectos metodológicos que hacían que la calidad de los datos obtenidos fuera muy baja. Con respecto a los esteroides más adelante con el estudio RECOVERY se demostró el beneficio sobre disminución de la mortalidad a 28 días en pacientes con ventilación mecánica o uso de oxigenoterapia, pero no en casos leves, por lo que pudimos ver que la mayoría de los pacientes recibía dexametasona como parte del tratamiento por lo que probablemente en este caso que se administró a pacientes con enfermedad crítica resultó significativa. El resto de los tratamientos la evidencia hasta hoy es que no tienen beneficio demostrado en la COVID 19.

En nuestro análisis demostramos que de acuerdo a lo reportado en la literatura en comparación con pacientes sin neumonía los que tuvieron COVID-19 confirmada, tuvieron elevaciones séricas significativas de IL-6, IL-10 y TNF-ALFA.

El comparativo de severidad de la enfermedad de acuerdo a la medición secuencial demostró que la IL-6, IL-10 y TNF-ALFA, fueron significativamente más elevadas en pacientes con enfermedad crítica del hospital de infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

Lo obtenido en nuestro estudio corelaciona con lo observado en el estudio reportados por Chi et al (29) donde se encontró que en comparación con los individuos sanos, los casos leves tenían niveles más altos de IL-1 β , IL-1ra, IL-2R α , IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17, M-CSF, IFN- α 2, IFN- γ , TNF α , TRAIL,

FGF básico, HGF, PDGF-BB, VEGF, eotaxina, GRO- α , IP-10 y MIG; los casos moderados tuvieron niveles más altos de IL-1 β , IL-1ra, IL-2R α , IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-15, IL-18, G-CSF, M-CSF, IFN- α 2, IFN- γ , TNF- α , TRAIL, FGF básico, HGF, PDGF-BB, VEGF, eotaxina, GRO- α , IP-10 y MIG; y los casos graves tenían niveles más altos de IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-2R α , IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18, G-CSF, M-CSF, IFN- α 2, IFN- γ , TNF- α , TRAIL, HGF, PDGF-BB, VEGF, eotaxina, IP-10, MCP-1, MCP-3, MIG y MIP-1 α . En comparación con los casos leves, los casos graves tenían concentraciones séricas más altas de IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, M-CSF, IP-10, MCP-1, MCP-3, MIG y MIP-1 α ; y los casos moderados tuvieron concentraciones séricas más altas de IL-18, IP-10 y M-CSF.

Así mismo, Han et al (30) encontró que aunque la mayoría de las citocinas tuvieron un aumento moderado del 20% en comparación con los grupos de control, la IL-10 tuvo un aumento del 37% y la IL-6 se duplicó. Este hecho condicionó un análisis del desempeño de estas citocinas como predictores del diagnóstico de COVID-19 grave y crítico, donde el área bajo la curva ROC de IL-6 fue la más grande entre todas las citocinas; demostrándose que el nivel de IL-6 de 9.16 pg/ml fue el valor de corte óptimo (sensibilidad=70%, especificidad=82.8%), valor predictivo positivo=73.3%, valor predictivo negativo=80.0%.

En este estudio, proporcionamos evidencias de que la inflamación reflejada por las tormentas de citocinas en pacientes con COVID-19 podría haber contribuido al empeoramiento de la enfermedad. Dados los altos niveles de citocinas inducidas por el SARS-CoV-2, el tratamiento para reducir el daño pulmonar relacionado con la inflamación es fundamental. Más importante aún, nuestro análisis sobre la expresión y los valores predictivos de IL-6, IL-10, TNF-ALFA es la primera prueba de concepto de que esos dos marcadores deben evaluarse preferentemente para el diagnóstico temprano de pacientes con enfermedades más graves.

Basandonos en lo observado en este estudio, proponemos la posibilidad de la relevancia de dar seguimiento a las citocinas IL6, IL-10 y TNF-ALPHA en aquellos

pacientes con enfermedad severa y que podrían servir como marcadores biológicos para constituir una nueva estrategia terapéutica para los pacientes con COVID-19 grave y crítico. Creemos es necesario realizar este tipo de estudio en una población mayor.

CONCLUSIONES

Las citocinas proinflamatorias IL6, IL10 y TNF-ALFA se ven incrementadas cuando se comparan con los niveles de tomas basales en comparación con tomas subsecuentes en los pacientes con la COVID 19.

La gravedad de la enfermedad pudiera estar determinada en parte por la desregulación en la liberación de citocinas proinflamatorias, ya que la elevación de varias de ellas estuvieron en el grupo de pacientes con enfermedad crítica.

La comprensión y análisis de la tormenta de citocinas puede tener un papel en el entendimiento de esta enfermedad, así como un punto inicial para desarrollar blancos terapéuticos que pudieran limitar la gravedad de la enfermedad.

Este resultado hace visible la necesidad de realizar futuros estudios que permitan valorar en un seguimiento más largo a los pacientes con la COVID-19.

REFERENCIAS

1. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1953-66.
2. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):1-9.
3. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8.
4. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3).
5. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020.
6. Suresh MR, Bhatnagar PK, Das D. Molecular targets for diagnostics and therapeutics of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV). *J Pharm Pharm Sci.* 2008;11(2):1s-13s.
7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
8. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;
9. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International Journal of Peptides.* 2012.
10. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103.
11. Akira S. Toll-like receptor signaling. *J Biol Chem.* 2003;278(40):38105-8.
12. Hofmann P, Sprenger H, Kaufmann A, Bender A, Hasse C, Nain M, et al. Susceptibility of mononuclear phagocytes to influenza A virus infection and possible role in the antiviral response. *J Leukoc Biol.* 1997;61(4):408-14.
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
14. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Niveles de citocinas en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 y otras afecciones. *JAMA.* 2020; 324 (15): 1565–1567.
15. Wu W, Dietze KK, Gibbert K, Lang KS, Trilling M, Yan H, et al. TLR ligand induced IL-6 counter-regulates the anti-viral CD8(+) T cell response during an acute retrovirus infection. *Sci Rep.* 2015;5:10501.
16. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol.* 2019;10:1057.

17. Weniger H. Review of side effects and toxicity of chloroquine. *Bull World Health.* 1979;79(906).
18. W. ME. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxy-chloroquine sulfate. *Am J Med.* 1983;75:11-8.
19. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J.* 2005;2:69.
20. Kwiek JJ, Haystead TA, Rudolph J. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry.* 2004;43(15):4538-47.
21. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
22. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72-3.
23. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science.* 2020;367(6485):1412-3.
24. Chaolin Huang*, Yeming Wang*, Xingwang Li*, Lili Ren*, Jianping Zhao. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *The Lancet* volume 395, issue 10223, p497-506, february 15, 2020 doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).
25. Interpretation of New Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (Trial Version 6) (in Chinese).[No authors listed] The National Health Commission of People's Republic of China.<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7652m/202002/54e1ad5c2aac45c19eb541799bf637e9.shtml>. Accessed April 3, 2020.
26. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. World Health Organization. [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Updated March 13, 2020. Accessed March 27, 2020.
27. Kupcova Skalnikova H, Vodickova Kepkova K, Vodicka P. Luminex xMAP Assay to Quantify Cytokines in Cancer Patient Serum. *Methods Mol Biol.* 2020;2108:65-88. doi:10.1007/978-1-0716-0247-8_6
28. Hussain A, Bhowmik B, Moreira NCV. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2020; 162:108142
29. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and metaanalysis. *Life Sciences* 2020; 258:118167
30. Chi Y, Ge Y, Wu B, et al. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Infectious Diseases* 2020; 222:746–754
31. Chen LD, Zhang ZY, Wei XJ, et al. Association between cytokine profiles and lung injury in COVID-19 pneumonia. *Respiratory Research* 2020; 21:201

32. Vieira M, Maalouf G, Hasan M, et al. Cytokine profile as a prognostic tool in coronavirus disease 2019. Comment on “Urgent avenues in the treatment of COVID-19: Targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome” by Quartuccio et al. *Joint Bone Spine*. 2020; 87:191–93. *Joint Bone Spine* 2021; 88:105074
33. Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, et al. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine* 2021; 137:155323

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NOMBRE DEL ESTUDIO:

MEDICIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR CORONAVIRUS 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS-COV-2) EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

Patrocinador externo: no aplica.

Lugar y fecha: Ciudad de México a _____

Número de registro: _____

Justificación y objetivo del estudio: Usted ha sido invitado a participar en esta investigación médica, ya que presenta datos clínicos enfermedad y/o diagnóstico positivo para COVID-19. Las citocinas o citoquinas son proteínas que regulan y controlan la actividad de células llamadas linfocitos y macrófagos, y su acción fundamental consiste en regular mecanismo inflamación. Existen citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. El objetivo principal de este estudio es medir las citocinas en pacientes con neumonía por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

Procedimientos: En caso de que usted acepte participar voluntariamente, su participación va a consistir en recolectar datos relevantes de su expediente clínico y su estado de salud general. Para confirmar o descartar que usted tiene infección por el virus COVID-19 se le tomará una muestra de sangre en una vena del brazo, se obtendrá una muestra de sangre 3 ml (aproximadamente 1 cucharadita) y será colocada en 1 tubo. En caso de que se confirme diagnóstico positivo para COVID-19, se le hará nuevamente otra toma de muestra de sangre de 3ml a la semana 1 y a la semana 2 de haber iniciado el tratamiento.

Posibles riesgos y molestias: En ocasiones, que cuando se lleva a cabo la toma de muestra de 3 ml (aproximadamente 1 cucharadita) de sangre periférica, puede ocurrir que se dificulta la toma y que sea necesario intentarlo nuevamente. Teniendo que puncionar otra vena. Este procedimiento también puede generar dolor leve en el sitio de punción.

Beneficios al término del estudio: Este estudio no tiene beneficio directo para usted. Pero es relevante mencionar que la información que se obtenga permitirá que otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento del análisis de la respuesta inmunológica tras la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y tener una mejor comprensión del comportamiento clínico en pacientes con neumonía que acuden

al Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional La Raza.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: En este estudio usted podrá solicitar información actualizada al investigador responsable

Participación o retiro: Usted es libre de participar o de retirarse del estudio en el momento que lo desee. En caso de no aceptar la invitación no existirá ningún tipo de represalia, ya que usted es libre de participar o de retirarse del estudio en el momento que usted requiera o así lo desee. Simplemente debe hacérselo saber al Investigador responsable que será respetada en su totalidad. Es importante que sepa que usted no tiene que hacer ningún gasto para este estudio y tampoco recibirá ningún pago por su participación. Independientemente de su decisión de continuar o no en el estudio, usted debe saber que siempre se le brindará atención por el personal de salud y de ninguna manera afectará en lo actual o en el futuro su tratamiento en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Privacidad y confidencialidad: Todos los datos que se obtengan en esta investigación son confidenciales. Los datos personales que se obtengan de usted, serán resguardados de forma confidencial. Los médicos del hospital donde usted ingresa para su diagnóstico y tratamiento conocerán de su participación en este estudio. La generación de bases de datos serán almacenados y guardados en un equipo de computo. En donde sus datos como su nombre, se le asignara una clave y su nombre será abreviado y tendrá un número de folio asignado. Toda su información será destruida después de 5 años de finalizar el estudio. Es importante mencionar que los resultados finales de este estudio se presentaran en congresos y artículos científicos, su identidad siempre estará resguardada y los resultados serán presentados de manera conjunta de manera global.

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

Si autorizo que se analice mi expediente clínico y las muestras de sangre periférica y plasma para este estudio

Si autorizamos que la muestra que se tome se utilice para estudios futuros u otros protocolos aprobados relacionados con este padecimiento hasta por 10 años

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes: Se le otorgará la atención médica de rutina independientemente de que acepte o no participar en el estudio.

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

Investigador Responsable: Dra Vilma Carolina Bekker Méndez, Matricula 11114452, adscrita a la Unidad de Investigación en Inmunología e Infectología, UMAE Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández” , CMN SXXI,IMSS. Teléfono 57821088 ext 24315, de Lunes a Viernes en un horario de 8:00 a 16:00 hrs.

Colaboradores:

Miguel Ángel Cortés Vázquez Matricula 99186682, Residente de 6 año de la Especialidad de Inmunología. UMAE Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández”, CMN SXXI, IMSS. Teléfono 5533314726 de Lunes a Viernes en un horario de 8:00 a 16:00 hrs. Email: mikeunam@icloud.com

Dra. Yessica Sara Pérez González Matricula Médico adscrito al Servicio de Infectología, UMAE Hospital de Infectologia “Daniel Méndez Hernández”, CMN SXXI, IMSS. Teléfono 57821088 ext. 23957 de Lunes a Viernes en un horario de 8:00 a 16:00 hrs. E.mail: yessica.perezg@imss.gob.mx

Dra Charmina Aguirre. Matrícula: 98363485, Químico Clínico adscrita a la Unidad de Investigación en Inmunología e Infectología. Hospital de Infectología, CMN La Raza. IMSS. Tel: 57821088 Ext. 24315. Email: charmina_burana@hotmail.com

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, Col. Doctores. Ciudad de México, CP 06720.
Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico:
comiteeticainv.imss@gmail.com

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

Conflicto de intereses: Ninguno.