



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

T E S I S D E P O S G R A D O

**FAS SOLUBLE (SFAS) COMO FACTOR PREDICTOR DE GRAVEDAD EN
INFECCIÓN RESPIRATORIA DEBIDA A
SARS-COV-2**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA
DRA. ARGELIA FLORES LÓPEZ**

**ASESORES DE TESIS:
DR. ALEJANDRO HERNÁNDEZ SOLÍS
DRA. BIBIANA PATRICIA RUÍZ SÁNCHEZ
DRA. CATALINA CASILLAS SUÁREZ**

**Nº DE REGISTRO:
DECS/JPO-CT-790-2021**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**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 está 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

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo, por ser una persona fundamental en mi vida, mi pilar y mi motor para salir adelante, para superar todos los obstáculos. Por ser mi mejor amigo, el mejor confidente, el mejor compañero de lecturas vespertinas durante toda la residencia. Porque gracias a ti conocí la felicidad y el amor. Gracias Daniel por siempre darme las palabras correctas, por alentarme a ser mejor persona, por tantas enseñanzas, gracias por ayudarme a crecer como médico porque juntos somos el mejor equipo. Te amo para siempre.

A mi papá por ser el mejor, por siempre apoyarme en todos mis sueños, por ayudarme a crecer profesionalmente, por tus consejos, palabras de aliento y motivación cuando las necesité. Gracias a ti tengo un posgrado ¡Infinitas gracias por todo tu sacrificio papi!

A mi mamá por darme el mejor regalo: la vida. Gracias por ser mi mejor amiga y confidente, porque siempre estuviste ahí como la persona más fuerte de la familia, por ser la mejor mujer que conozco. ¡Gracias por apoyar mi sueño de estudiar medicina!

A mi hermano Arturo por ser como un amigo, por tantas vivencias, aventuras, y consejos juntos, gracias por aguantarme en mis momentos difíciles sobre todo en las épocas de exámenes en la universidad.

A mi hermana Fernanda por ser mi mejor amiga y confidente. Te doy las gracias por tantas aventuras y camino recorrido juntas.

Le doy gracias a Dios por haberme puesto a las personas correctas a lo largo de todo mi camino, ya que todo fue motivo de aprendizaje.

Gracias a mis amigos de la carrera porque también son una parte fundamental de mi desarrollo profesional, todas esas horas de estudio en la biblioteca. Gracias Luis Fernando, Omar, Daniel, Ángel y Mónica.

A mis amigos del internado Mariana y Pablo, gracias por todos los momentos vividos, los llevo en mi corazón.

Gracias Martha por ser la mejor compañera y amiga de residencia. Disfrutar de la neumología junto a ti fue la mejor experiencia.

INDICE

INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN.....	10
HIPÓTESIS	11
OBJETIVO GENERAL.....	12
Objetivos específicos	12
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES	27
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	28
REFERENCIAS	29

INTRODUCCIÓN

Los pacientes hospitalizados con infección respiratoria debida a SARS-CoV-2 han requerido de ingreso a unidades de cuidados intensivos para su manejo cuando se presentan con estado clínico grave por involucro multiorgánico. Se espera a través de este estudio retrospectivo evidenciar que el incremento de Fas soluble en etapas clínicas tempranas correlacionará con la gravedad de la enfermedad traducida en requerimiento de unidad de cuidados intensivos, falla orgánica múltiple, choque séptico o muerte.

El objetivo fue correlacionar la gravedad de la Infección Respiratoria debida a SARS-CoV-2 con la elevación de Fas soluble (sFas).

El estudio se realizó con la revisión de 105 expedientes clínicos de pacientes con infección respiratoria debida a SARS-CoV-2 confirmada por RT PCR, con énfasis en estudios de laboratorio y gabinete. Se trata de un estudio de diseño retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico siendo un tipo de estudio de cohorte en el que se analizarán las diferencias entre grupos, las cuales se analizarán con ANOVA y con la prueba de Kruskal-Wallis, los datos se ajustaron con el Test de Dunn, asimismo se realizó correlación de Spearman con todos los grupos. Posteriormente se analizó con la prueba Mann Whitney la relación en la gravedad entre los niveles de sFas y el desenlace, es decir, vivos y defunciones.

En este estudio retrospectivo de cohorte se espera evidenciar que la gravedad de la enfermedad debida a infección por SARS-CoV-2 traducida en mortalidad pueda ser correlacionada con la elevación de Fas soluble (sFas).

Al demostrar la correlación de la elevación de Fas soluble en estadios clínicos tempranos con la gravedad de los pacientes con infección respiratoria debida a SARS-CoV-2, se podría considerar como un marcador de inflamación temprano y sepsis, modificando la dirección del tratamiento para evitar estancia en unidad de cuidados intensivos, de fallo orgánico múltiple y desenlace fatal.

Palabras clave: Fas soluble; SARS-CoV-2, falla multiorgánica; COVID-19.

ANTECEDENTES

El síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que pertenece a la familia Coronaviridae, provoca una enfermedad respiratoria aguda altamente transmisible, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19).¹ En diciembre de 2019 se informó en Wuhan, provincia de Hubei, China de un brote en curso de neumonía asociado con un nuevo coronavirus. En las siguientes semanas, las infecciones se propagaron por China y otros países del mundo. El 30 de enero de 2020 la OMS declaró el brote una emergencia de salud pública de preocupación internacional. El 12 de febrero de 2020, la OMS nombró a la enfermedad causada por el nuevo coronavirus “enfermedad por coronavirus 2019”.² El virus se propagó por todo el mundo en tiempo récord declarándose por la OMS en marzo de 2020 pandemia.³ El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha causado enfermedad grave al humano y que se ha extendido a nivel mundial en las últimas 2 décadas. El primer coronavirus que causó enfermedad grave fue el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) que se pensó que se originó en Fosfan, China y resulto en pandemia entre 2002 y 2003. El segundo fue el síndrome respiratorio de oriente medio causado por el coronavirus (MERS) que se originó en la península arábiga en 2012.⁴ Los coronavirus, son virus RNA que pertenecen a la familia Coronaviridae y pueden causar enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso central.⁵ Desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 30 de octubre de 2020 se reportaron casi 44 888 869 millones de casos y 1 178 475 millones de casos de muertes en todo el mundo. La tasa de letalidad global es del 2.6%.⁶ En México hasta el 31 de octubre de 2020 se confirmaron 924,962 casos totales y 91,753 defunciones totales por COVID-19. La distribución por sexo en los casos confirmados muestra un predominio del 51% en hombres. La mediana de edad en general es de 43 años.⁷ El virus SARS-CoV-2 afecta principalmente el sistema respiratorio, aunque algunos otros sistemas también se encuentran involucrados. La infección de vía aérea inferior se asocia con la sintomatología que incluye fiebre, tos seca, mialgias, fatiga y disnea.⁸ Además, se observó cefalea, mareo, debilidad generalizada, vómito y diarrea asociados. Por el momento se reconoce que el rango de la sintomatología

por COVID-19 es extremadamente heterogénea, con rangos desde síntomas mínimos hasta hipoxia significativa con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).⁹

En muchos pacientes con SARS-CoV-2 grave se desarrolla insuficiencia respiratoria progresiva después de la aparición de disnea e hipoxemia. Estos pacientes comúnmente cumplen los criterios para el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) que se define como la aparición de infiltrados bilaterales, hipoxemia grave y edema pulmonar que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos; también puede provocar lesiones cardíacas, renales y hepáticas agudas, además de arritmias cardíacas, rabdomiólisis, coagulopatía (falla orgánica múltiple) y estado de choque.¹⁰

El virus invade y entra en las células epiteliales alveolares tipo 2 a través del receptor ACE2 (Enzima convertidora de angiotensina 2) del huésped y comienza a replicarse. Los neumocitos tipo 2 liberan citocinas diferentes como IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 e IL-12, TNF- α , IFN - λ e IFN- β , CXCL10 y proteína quimioatrayente de monocitos-1 'MCP-1'. Esta "tormenta de citocinas" actúa como un quimioatrayente para los neutrófilos, las células T CD4 y las células T CD8 con posterior inflamación persistente, lesión pulmonar y sepsis.¹¹

La sepsis es un síndrome clínico y bioquímico complejo definido como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, el patógeno desencadena una respuesta inflamatoria-inmune exagerada inicial que conduce a la activación o supresión de múltiples vías (endotelial, hormonal, bioenergética, metabólica, inmune) que, a su vez, producen las perturbaciones circulatorias y metabólicas que resultan en disfunción orgánica.^{12, 14} Para que se genere Fas soluble (sFas), el receptor transmembrana Fas (mFas) debe ser escindido por una metaloproteínasa de matriz tipo 7 (MMP7) liberándose al torrente sanguíneo y favoreciendo la unión de Fas soluble (sFas) al Fas ligando (FasL) para inhibir apoptosis.¹⁵

Normalmente las células mueren mediante apoptosis, en sepsis, la apoptosis esta estrictamente regulada por el Fas soluble (vía intrínseca) que inhibe apoptosis de neutrófilos causando daño tisular por la secreción de especies reactivas de oxígeno

(ROS) y enzimas proteolíticas de las cuales la elastasa de neutrófilos es la mas abundante (PMNE), en este sentido existe correlación directa entre la apoptosis de neutrófilos inhibida y la inflamación persistente. ¹⁶

Además de estados de sepsis, el sFas se ha visto elevado en enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis pulmonar idiopática, asbestosis, y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. De igual manera, se sabe que el sFas también se eleva en inflamación crónica como estados de obesidad y diabetes. ¹⁷

En un estudio realizado por Dragan Mikić y colaboradores se comparó la relación de los niveles plasmáticos iniciales de Fas soluble (sFas) así como la puntuación de APACHE II en 58 pacientes con sepsis grave elevándose en el 54.4%, con una p estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). ¹⁸

La medición precisa de sFas se puede hacer a través de inmunoensayos que cuantifican analitos solubles en muestras biológicas utilizando un citómetro de flujo como es el caso de LEGENDplexTM. ¹⁹

Existen escasos datos sobre Fas, uno de los principales receptores que activa la vía extrínseca de la apoptosis, en pacientes sépticos. En estudios pequeños se han encontrado concentraciones más altas de Fas soluble en sangre (sFas) de pacientes con sepsis no supervivientes en comparación con los supervivientes; sin embargo, la asociación de las concentraciones de sFas en sangre con la gravedad de la sepsis y mortalidad no se ha establecido debido al pequeño tamaño de muestra en esos estudios. ²⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La gravedad de la enfermedad causada por infección debida a SARS-CoV-2, es la responsable de generar lesión pulmonar causando neumonía y dada la reacción inflamatoria se genera mayor lesión intersticial, como se ve en un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Se ha observado en pacientes con sepsis que elevan su concentración de Fas soluble (sFas) inhibiendo la apoptosis principalmente de neutrófilos, perpetuando la respuesta inflamatoria y por ende daño tisular, por secreción de especies reactivas de oxígeno y enzimas proteolíticas. Hasta el momento no se han registrado publicaciones que relacionen directamente SARS-CoV-2 y elevación de sFas, debido a la relevancia de la enfermedad es de gran importancia realizar investigaciones originales que puedan determinar otro tipo de biomarcadores de inflamación, en búsqueda de factores pronósticos de gravedad y en futuras investigaciones utilizarlo para nuevos blancos terapéuticos. Al poder identificar elevación de sFas en el suero de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 en sus diferentes etapas de la enfermedad se podría evaluar de manera temprana un biomarcador asociado a un peor pronóstico, captando de manera temprana a los pacientes con SARS-CoV-2 con mayor riesgo de presentar síntomas graves movilizándolo al paciente a una unidad de cuidados intensivos, evitando el deterioro respiratorio y de otros órganos.

¿El incremento sérico de Fas soluble se correlaciona directamente con la gravedad de la infección debida a SARS-CoV-2?

JUSTIFICACIÓN

Con motivo de la pandemia causada por la infección debida a SARS-CoV-2, y por la alta mortalidad que se registró a nivel mundial y nacional, así como el colapso a los sistemas de salud, es importante investigar sobre nuevos biomarcadores de inflamación que pudieran utilizarse como marcador pronóstico de gravedad en etapas iniciales; lo anterior para disminuir los índices de mortalidad y por lo tanto dar tratamiento oportuno a los pacientes. Ya que es un biomarcador con poca disponibilidad sería interesante asociar su elevación con desenlaces fatales por la infección debida a SARS-CoV-2 para continuar su estudio.

HIPÓTESIS

Se estudiará a pacientes con infección debida a SARS-CoV-2, siendo la variable dependiente el Fas soluble (sFas), y como variable independiente la gravedad por infección debida a SARS-CoV-2.

Se pretende con este documento demostrar que el incremento sérico de Fas soluble es mayor en pacientes con enfermedad grave a crítica debida a SARS-CoV-2, se considera como enfermedad grave a los pacientes que tienen saturación arterial de oxígeno (SpO₂) menor a 94% con frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto o infiltrados pulmonares mayores a 50%; y se considera enfermedad crítica a los pacientes con falla respiratoria, choque y falla multiorgánica.

Se espera encontrar una correlación en el incremento de Fas soluble (sFas) mayor o igual al 54.4% asociado a la gravedad y mortalidad de la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Correlacionar la gravedad de la Infección Respiratoria debida a SARS-CoV-2 con la elevación de Fas soluble (sFas).

Objetivos específicos

- Determinar Fas soluble en el suero de pacientes con COVID 19 y su relación con gravedad clínica.
- Señalar la sensibilidad y especificidad del Fas soluble (sFas) como predictor de gravedad en infección debida a SARS-CoV-2
- Mostrar el valor predictivo positivo, así como el valor predictivo negativo de Fas soluble (sFas) como predictor de gravedad en infección debida a SARS-CoV-2.
- Demostrar a través de la correlación de matriz de Spearman las asociaciones entre variables
- Analizar con ANOVA y la prueba de Kruskal -Wallis los valores de las variables dadas posteriormente ajustados con Test de Dunn
- Realizar correlación de Spearman entre las variables
- Analizar con la prueba Mann Whitney la relación existente entre los niveles de sFas y el desenlace: vivos y fallecidos.
- Realizar la curva ROC de valores de Fas soluble (sFas) como predictor de gravedad en infección debida a SARS-CoV-2.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Es un estudio de diseño retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico siendo un tipo de estudio de cohorte ya que se utilizará la base de datos del protocolo “Determinación de citocinas séricas en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (COVID19)”, con clave de registro: DI/20/503/04/44 ante el comité de Investigación, Bioética y Bioseguridad del Hospital General de México y con clave de aprobación ante el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT): 313339.

Población

Pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital General de México con PCR positiva para SARS-CoV-2 durante el periodo de octubre de 2020.

Grupos de estudio

1. **Controles sanos** convivientes sin manifestaciones clínicas de pacientes hospitalizados con infección respiratoria confirmada por SARS-CoV-2 (n=25)
2. **Pacientes hospitalizados con infección respiratoria moderada debida a SARS-CoV-2** definido por presencia de síntomas respiratorios como tos, sin disnea, con evidencia de neumonía por radiografía de tórax, así como mialgias, artralgias, fiebre (temperatura >38.3°C), anosmia, disgeusia, con SpO2 >94% confirmados con prueba PCR para SARS-CoV-2, atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México en el periodo de Octubre de 2020 (n=27).
3. **Pacientes hospitalizados con infección grave debida a SARS-CoV2** definido por síntomas respiratorios como tos, con disnea, con evidencia de neumonía por radiografía de tórax, así como mialgias, artralgias, fiebre (temperatura >38.3°C), anosmia, disgeusia, con SpO2 >93% con apoyo de oxígeno suplementario, sin mal patrón ventilatorio, Frecuencia respiratoria <30 respiraciones por minuto, confirmados con prueba PCR para SARS-CoV-2, atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México en el periodo de Octubre de 2020 (n=27).
4. **Pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos con infección crítica debida a SARS-CoV2** definida por presencia de síntomas respiratorios

como: tos, disnea, Frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, con mal patrón ventilatorio que condicionó intubación orotraqueal, datos de neumonía en radiografía de tórax y progresión radiográfica en al menos 24 a 48 horas posterior al ingreso, datos de distrés respiratorio, riesgo de presentar estado de choque, falla orgánica múltiple y muerte confirmados con prueba PCR para SARS-CoV-2, atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México en el periodo de Octubre de 2020 (n=26).

Tamaño de la muestra

Al realizar el estudio se tomaron en cuenta las siguientes variables para determinar el tamaño de la muestra

N= Total de la población (120 pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2 durante el periodo de octubre de 2020.)

Za= 1.96 al cuadrado (siendo la seguridad del 95%)

p= proporción esperada (54% = 0.54)

q= 1-p= (1-0.05) = 0.95

d= precisión (5%= 0.05)

Al realizarse el cálculo de la n con los valores previos, el tamaño de la muestra necesaria es 104 pacientes

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes diagnosticados con enfermedad leve, moderada y grave a crítica en el servicio de Neumología del Hospital General de México, confirmado por una prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2, durante el periodo de octubre de 2020 con rango de edad entre 22 a 80 años que cuenten con estudios de laboratorio y gabinete completos.
- Personas convivientes con pacientes diagnosticados en el servicio de Neumología del Hospital General de México, confirmado por una prueba de RT-PCR para SARS-CoV2, durante el periodo de octubre de 2020, sin síntomas de neumonía con un rango de edad entre 22 a 60 años.

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes con edad mayor a 80 años
- Expedientes de pacientes con datos incompletos en la historia clínica
- No se incluyeron expedientes de personas embarazadas, pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, autoinmunidad o personas en tratamiento con inmunosupresores o sometidas a cirugía en un periodo menor a 3 meses.

Criterios de eliminación:

- No aplica, por ser un tipo de estudio retrospectivo.

Definición de las variables

- Independientes: Gravedad de la enfermedad y mortalidad.
- Dependientes: sFas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hemoglobina, glucosa, plaquetas, creatinina, urea, colesterol, triglicéridos, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, albumina, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gammaglutamil transferasa, deshidrogenasa láctica, dímero D, fibrinógeno, ferritina, procalcitonina, creatin cinasa, CPK-MB, troponina I, péptido natriurético cerebral, proteína C reactiva, PaO₂/FiO₂, SpO₂, SOFA, oxigenoterapia, edad, género, diabetes, presión arterial de oxígeno, Fracción inspirada de oxígeno, requerimiento de intubación, falla orgánica múltiple, estado de choque, defunción, clasificación clínica de SARS-CoV-2.

Procedimiento

Como estudio retrospectivo, se requirió de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 con prueba RT-PCR positiva del mes de octubre 2020 en el servicio de Neumología del Hospital General de México, se revisaron antecedentes del paciente en su historia clínica, los laboratorios de ingreso del paciente, su evolución, estudios de gabinete como radiografía y/o tomografía de tórax. Todos los datos recabados se llenaron en la hoja de recolección de datos.

Con los resultados se realizó un análisis estadístico con el programa GraphPad Prism 9.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 105 expedientes clínicos, en los cuales se realizó la determinación de Fas soluble (sFas) y se asoció con la probabilidad de que la infección por SARS-CoV-2 tuviera mayor gravedad al mantenerse el sFas más elevado en comparación con mantener cifras de sFas disminuidas, refiriéndose a la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 como requerimiento de intubación.

De los 105 expedientes revisados se tomaron como grupo control 25 expedientes, y se realizó una división de grupos en sus diferentes formas clínicas de la enfermedad: moderados con 27 expedientes; graves con 27 pacientes y críticos con 26 expedientes. De los cuales 48 correspondieron a mujeres y 57 a hombres. La edad media fue de 55.5 que corresponde a 57.03 para mujeres y 54.55 para hombres. Aquellos que requirieron intubación orotraqueal considerado como principal criterio de gravedad fueron 30 (28.57%), de los cuales 4 pertenecieron al grupo de graves y 26 al grupo de críticos. Aquellos con estado de choque, falla orgánica múltiple y defunción fueron 28 (35%), de los cuales 6 pertenecieron al grupo de graves y 22 al grupo de críticos. Se calculó el SOFA y su porcentaje de mortalidad asociado, se obtuvo un promedio por grupos: Moderados 2.148 (6%), Graves 3 (10.97%) y Críticos 9.153 (48.54%).

Los datos previamente comentados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Tabla de caracterización

Población	n= 105	Falla orgánica múltiple	Total = 28
	Control = 25		Moderados = 0
	Moderados: 27		Graves = 6
	Graves = 27		Críticos = 22
Género	Críticos = 26	Defunción	Total = 28
	Mujeres = 48		Moderados = 0
	Hombres = 57		Graves = 6
Edad media	Total = 55.5125	PaO2/FiO2	Críticos = 22
	Mujeres = 57.0322		Normal = 6
	Hombres = 54.5510		Leve = 15
	Total = 30		Moderado = 26
	Moderados = 0		Grave = 33

IOT	Graves = 4	SOFA promedio y % de mortalidad	Total = 4.712 (21.58 %)
	Críticos = 26		Moderados = 2.1481 (6%)
Estado de choque	Total = 28		Graves = 3 (10.97%)
	Moderados = 0		Críticos = 9.1538 (48.54%)
	Graves = 6		
	Críticos = 22		

Se analizaron los datos con ANOVA de una vía con prueba de Kruskal – Wallis y se ajustaron los datos con Test de Dunn, tal como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Análisis de Varianza (ANOVA), Kruskal-Wallis y ajuste con Test de Dunn

<i>Variable</i>	ANOVA Kruskal-Wallis	Test de Dunn
sFas (M/G/C)	P = <0.0001	Control vs M p= 0.0290 Control vs G p= 0.0003 Control vs Críticos p=<0.0001
Leucocitos (M/G/C)	P= 0.0094	M vs Críticos p=0.0129
Leucocitos (Críticos)	P= 0.0370	Ingreso vs 3ra toma p=0.0132
Neutrófilos (M/G/C)	P= 0.0004	M vs G p= 0.0019 M vs Críticos p= 0.0017
Neutrófilos (Críticos)	P= 0.0188	Ingreso vs 3ra toma p= 0.0088
Linfocitos (M/G/C)	P=0.0368	NS
Linfocitos (Críticos)	P=0.0007	Ingreso vs 1ra toma p=0.0002
AST (M/G/C)	P=0.0240	G vs Críticos p= 0.0268
Glucosa (M/G/C)	P = 0.22 (NS)	NS
Dímero D	P=0.0004	M vs Críticos p=0.0002
PCR (M/G/C)	P= 0.0023	M vs G p=0.0467 M vs Críticos p=0.0021
Ferritina (M/G/C)	P=0.0138	M vs G p=0.0280 M vs Críticos p=0.0421
PaO2/FiO2 (M/G/C)	P=<0.0001	M vs G p=0.0372 M vs Críticos p= <0.0001 G vs Críticos p= 0.0102
SOFA (M/G/C)	P=<0.0001	M vs G p= <0.0001 G vs Críticos p=<0.0001
% MORTALIDAD SOFA (M/G/C)	P=<0.0001	M vs G p= <0.0001 G vs Críticos p=<0.0001

M: Moderados; G: Graves; NS: No significativo

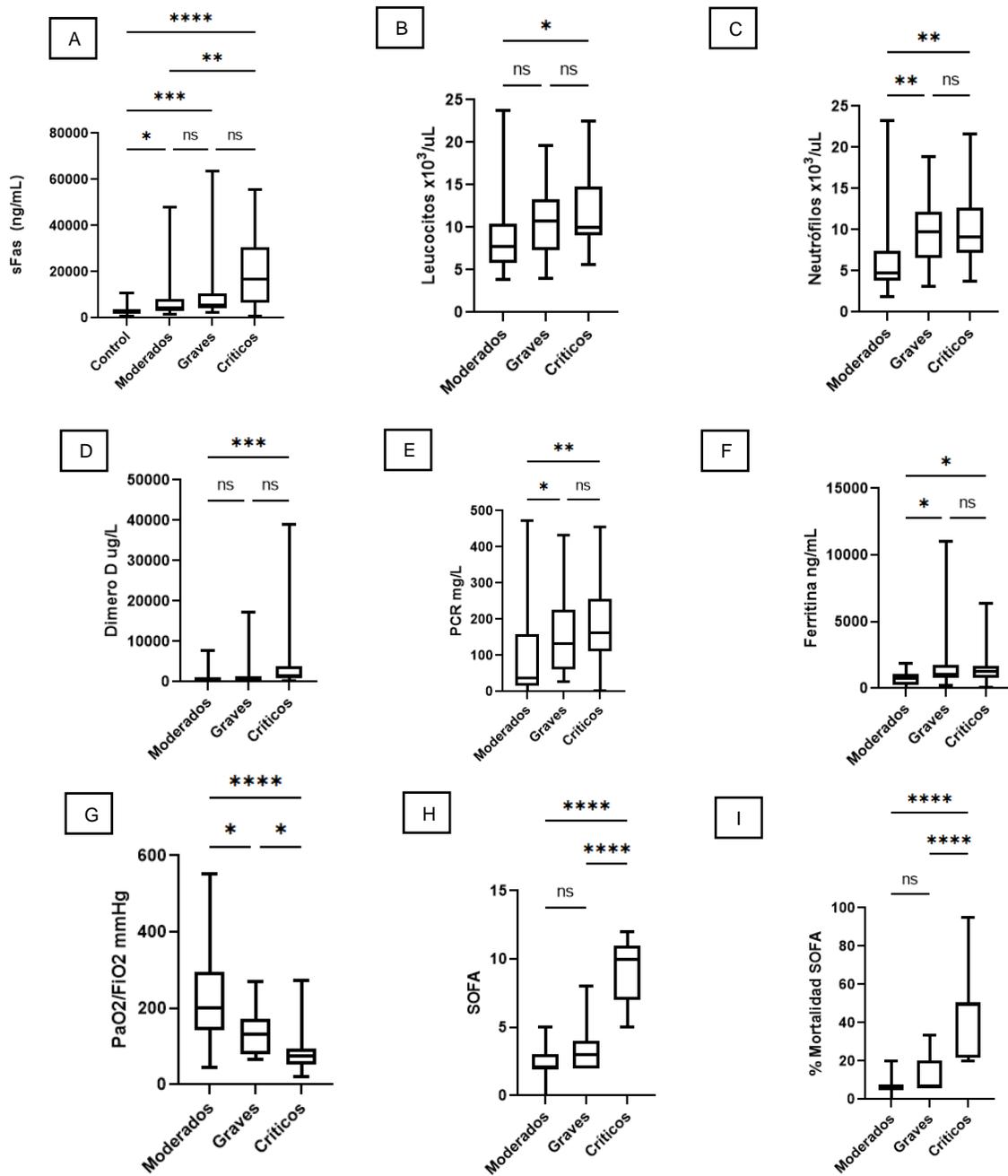


Figura 1. A) Se muestra el aumento de sFas en el grupo de críticos respecto al control con una $p < 0.0001$; B) Aumento de leucocitos en el grupo de críticos respecto a moderados $p = 0.0129$; C) Aumento de neutrófilos en el grupo de críticos respecto a moderados $p = 0.0017$; D) Aumento de Dímero D en el grupo de críticos respecto a moderados $p = 0.0002$; E) Aumento de PCR en el grupo de críticos respecto a moderados $p = 0.0021$; F) Aumento de ferritina en el grupo de críticos respecto a moderados $p = 0.0421$; G) Aumento de PaO₂/FiO₂ en el grupo de críticos respecto a moderados $p < 0.0001$; H e I) Aumento de SOFA y % de mortalidad SOFA en el grupo de críticos respecto a moderados $p < 0.0001$

Figura 2. Correlación de matriz de Spearman.

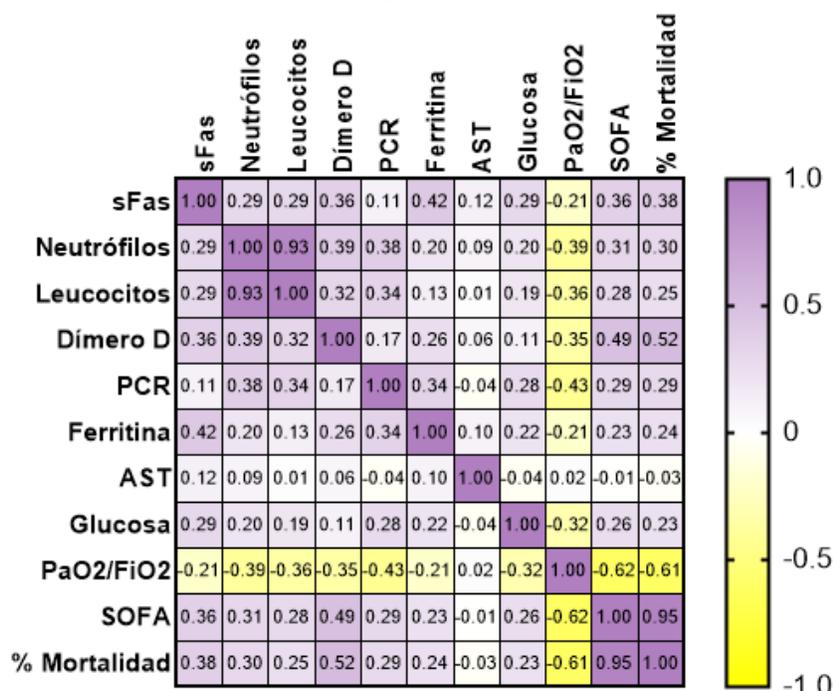


Tabla 3. Correlación de Spearman entre variables.

<i>Variables comparadas</i>	<i>Valor de p e intervalos de confianza</i>
sFas vs Neutrófilos	Coefficiente de correlación de Spearman (rho = 0.29 p 0.0089, IC -0.069 – 0.48) : relación positiva baja.
sFas vs Leucocitos	Coefficiente de correlación de Spearman (rho = 0.29, p 0.0085, IC 0.071-0.048) : relación positiva baja.
sFas vs Dímero D	Coefficiente de correlación de Spearman (rho = 0.36, p 0.0011, IC 0.14 – 0.54) : relación positiva baja.
sFas vs SOFA	Coefficiente de correlación de Spearman (rho = 0.36, p 0.0010, IC 0.14 - 0.54) : relación positiva baja.
sFas vs %mortalidad SOFA	Coefficiente de correlación de Spearman (rho = 0.38, p 0.0005, IC 0.16 – 0.55): relación positiva baja.
sFas vs Ferritina	Coefficiente de correlación de Spearman (rho = 0.42, p 0.00011, IC 0.21 – 0.59) : relación positiva moderada.
sFas vs Glucosa	Coefficiente de correlación de Spearman (rho = 0.29, p 0.009, IC 0.07 – 0.48) : relación positiva baja.
SOFA vs Dímero D	Coefficiente de correlación de Spearman (rho = 0.49, p 0.0000048, IC 0.29 – 0.64) : relación positiva moderada.
SOFA vs PaO2/FiO2	Coefficiente de correlación de Spearman (rho= -0.62, p 0.000000001039, IC -0.74 – -0.45): relación negativa moderada.
PCR vs Neutrófilos	Coefficiente de correlación de Spearman (rho = 0.38, p 0.0005, IC 0.16 – 0.55) : relación positiva baja.
PCR vs PaO2/FiO2	Coefficiente de correlación de Spearman (rho = -0.43, p 0.000068, IC - 0.59 – -0.13) : relación positiva baja.
Dímero D vs Neutrófilos	Coefficiente de correlación de Spearman (rho = 0.39, p 0.0003, IC 0.18 – 0.56) : relación positiva baja.

Se realiza Curva ROC (Figura 3) y la evaluación del área bajo la curva la cual es de 0.807 con una significancia estadística de 0.055 e IC 0.6 – 1.0 (Tabla 4); dentro de la curva ROC se identifica que el punto de corte de sFas es de 4633 ng/mL la cual mantiene la mejor sensibilidad y especificidad. Dada la tabla de contingencia presentada en la tabla 5 se define que existe una Sensibilidad de 28.57% y Especificidad 81.81% con un valor predictivo positivo de 0.33 (33.33%) y un valor predictivo negativo de 0.85 (85.71%).

Tabla 4. Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Fas_Cr

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.807	.103	.055	.605	1.000

Tabla 5. Tabla de contingencia (sFas vs Mortalidad)

Recuento

		Mort_Cr		Total
		No	Si	
Fas_Pos	No	2	4	6
	Si	3	18	21
Total		5	22	27

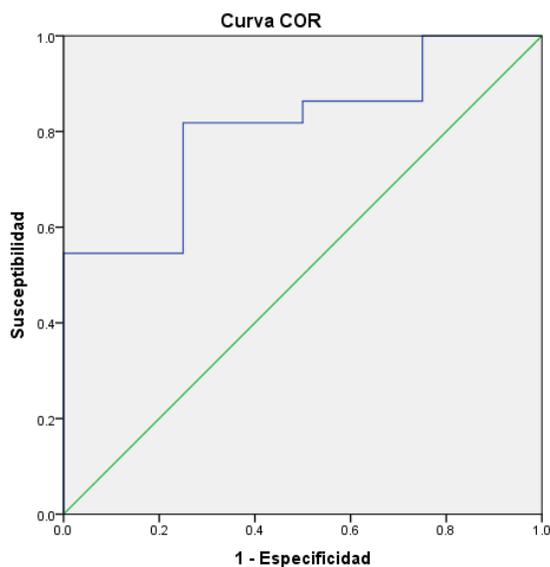


Figura 3. Curva ROC

Se realizó un análisis estadístico con la prueba Mann Whitney para comparar los valores de sFas entre pacientes que vivieron y pacientes que fallecieron, en la que claramente se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). sFas se mantuvo con niveles elevados en pacientes que fallecieron, tal como se muestra en la figura 4.

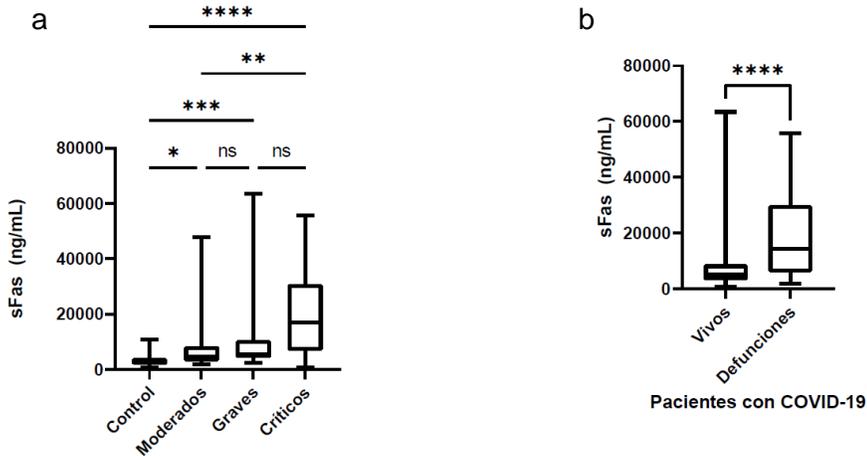


Figura 4. Niveles de sFas: En la gráfica a) se observan los diferentes niveles de sFas entre pacientes control a críticos, en la que se observa que a medida que el curso de la infección es más grave los niveles de sFas serán superiores. En la gráfica b) se comparan los niveles de sFas entre vivos y defunciones observando diferencia estadísticamente significativa, al incrementar valores de sFas en fallecidos.

Al realizar la prueba Mann Whitney para comparar los niveles de PaO₂/FiO₂ entre pacientes fallecidos y vivos también se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) al observar que pacientes vivos tenían valores más altos de PaO₂/FiO₂, traduciendo que el paciente no se encontraba en SIRA (Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda) grave, como se muestra en la figura 5.

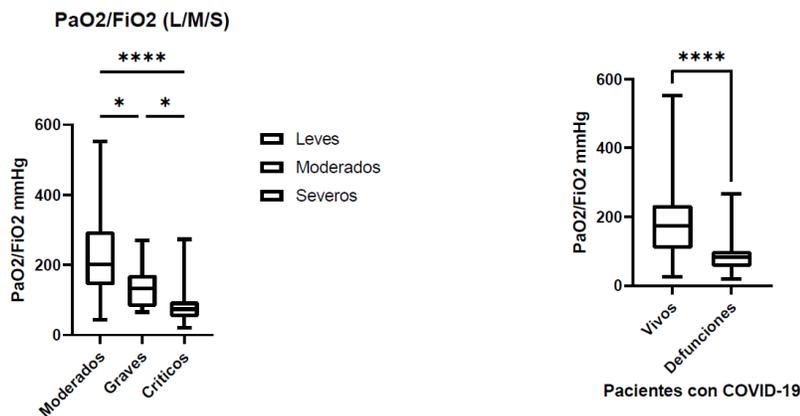


Figura 5.

Al realizar la prueba Mann Whitney para comparar los niveles de SOFA entre pacientes fallecidos y vivos también se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) al observar que pacientes vivos tenían valores más altos de SOFA, traduciendo que paciente se encontraba en falla orgánica múltiple, como se muestra en la figura 6.

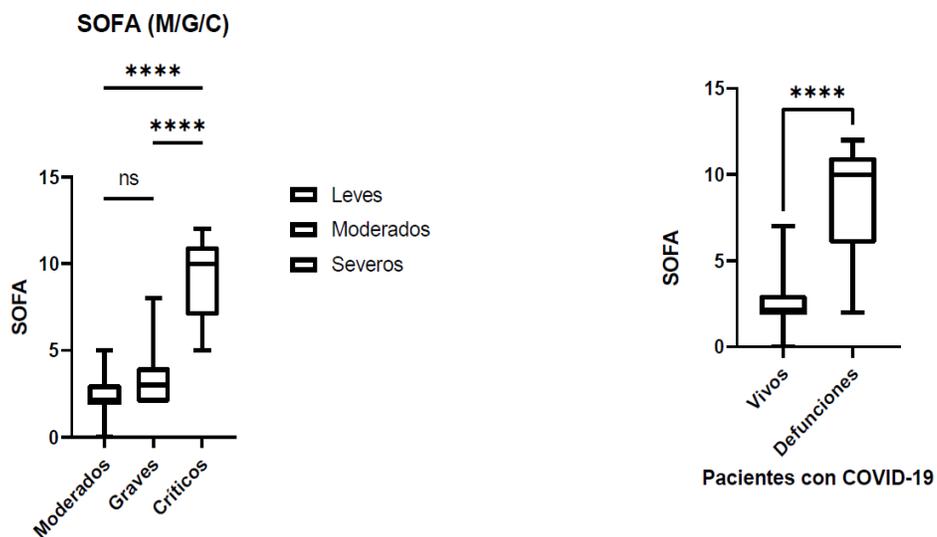


Figura 6.

DISCUSIÓN

La infección por SARS-CoV-2 se ha tornado un problema importante de salud pública debido a la mortalidad que presenta, requerimiento de intubación y por lo tanto el uso de terapias intensivas a nivel mundial, siendo la evaluación de la progresión rápida de la infección por SARS-CoV-2, un factor fundamental para determinar el pronóstico de los pacientes. Al ser un estudio de cohorte se considera de tipo longitudinal porque los grupos de estudio son seguidos en el tiempo realizándose mediciones durante el lapso del estudio. Dicha cohorte se comparó con un grupo control de individuos que no tuvieron infección por SARS-CoV-2 a fin de determinar la influencia en la elevación de sFas en los diferentes grupos clínicos con infección por COVID-19, es decir, moderados, graves y críticos.

El suero de pacientes con sepsis puede inhibir la apoptosis de los neutrófilos perpetuando la respuesta inflamatoria, lo que indica que hay factores circulantes solubles que pueden modificar los procesos apoptóticos, se propone el Fas soluble (sFas) como la principal molécula involucrada en la apoptosis durante la sepsis la cual se expresa en la superficie de los neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células epiteliales. Al analizar los datos con ANOVA de una vía y con prueba de Kruskal-Wallis se observó una p estadísticamente significativa en los valores sFas ($p < 0.0001$) comparando el grupo control y el grupo de críticos ya ajustado con test de Dunn; lo que significa que a mayor gravedad existe una elevación de sFas. En cuanto a los neutrófilos si se pudo comprobar una elevación en los del grupo críticos respecto al grupo de moderados con una $p = 0.0094$; asimismo se observó elevación de leucocitos en el grupo de críticos respecto al grupo de moderados con una $p = 0.0370$ significativa lo que demuestra que en pacientes con sepsis secundaria a SARS-CoV-2 existe una alta sobrevivencia de células proinflamatorias mediando una respuesta inflamatoria persistente.

Concentraciones elevadas de sFas predicen una puntuación de SOFA alta al compararse con los diferentes grupos $P = < 0.0001$, esto sugiere que las vías de apoptosis mediadas por Fas pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad

grave traducida en estado de choque, falla orgánica múltiple y muerte. También se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar los grupos de moderados contra el grupo de críticos en Dímero D ($p=0.0004$), Proteína C reactiva ($p=0.0023$), ferritina ($p=0.0138$) y PaO_2/FiO_2 ($p<0.0001$). El 7.5% tenía una PaO_2/FiO_2 normal, es decir >300 mmHg; el resto mostró una disminución significativa de la PaO_2/FiO_2 para definir SIRA leve (200-300 mmHg) en el 18.75%, SIRA moderado en el 32.5% (100-200 mmHg) y SIRA grave en el 41.25% (<100 mmHg). Con estos resultados se propone que en la fisiopatogenia y en grupos más graves de la enfermedad por SARS-CoV-2 se presenta un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Al realizar la correlación de Spearman entre variables se encontró que el sFas comparado con Neutrófilos, leucocitos, Dímero D, SOFA, %mortalidad en SOFA y niveles de glucosa mostraron una correlación positiva baja. No así al comparar sFas con Ferritina en la que se encontró una correlación positiva moderada. Lo que significa que a medida que aumentan los niveles de sFas también incrementarán los niveles de las variables mencionadas anteriormente. Al relacionar la puntuación de la escala SOFA con el Dímero D se encontró una correlación positiva moderada lo que significa que al aumentar el SOFA también aumentarán los niveles del Dímero D en la misma dirección. Se relacionó también el puntaje de SOFA con la PaO_2/FiO_2 mostrando una correlación negativa moderada, lo cual significa que a mayor puntaje de SOFA habrá valores más bajos de PaO_2/FiO_2 .

En la evaluación del área bajo la curva, se encontró un valor de 0.80, mostrando que la efectividad de los niveles elevados de sFas para precisar el requerimiento de intubación y mortalidad es de un 80%, siendo este valor estadísticamente significativo ($p=0.055$). La sensibilidad fue de 28.57 %, con especificidad de 81.81%, lo que representa que el 28.57% de la población con sFas elevado, se relaciona con mortalidad, mientras que el 81.81% de la población con sFas más bajo, se relacionan a no desenlace de mortalidad, por otra parte, al momento de analizar los valores predictivos, se observa que el valor predictivo positivo es de 0.33 (33%), y

valor predictivo negativo de 0.85 (85.71%), lo que determina que el 33% de los que tienen sFas más elevados van a morir, y el 85.71%% de los que tienen sFas con niveles más bajos no van a morir.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados, se puede decir que se relaciona la elevación en los niveles de sFas con la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 siendo estadísticamente significativo, con ello se demuestra que sFas inhibe la apoptosis de las células proinflamatorias específicamente neutrófilos promoviendo una actividad celular prolongada e inflamación persistente condicionando un estado de sepsis. Por lo que podría considerarse sFas como un posible marcador de gravedad temprano en pacientes con SARS-CoV-2. Sin embargo, se necesitan más estudios para valorar la causalidad de sFas con la gravedad en COVID-19. Valdría la pena considerar un estudio de cohorte prospectivo.

Por otro lado, se observó una correlación positiva al comparar el Dímero D con mortalidad. Lo que hace pensar que el Dímero D también es un marcador pronóstico de desenlace fatal mucho más económico y accesible en la mayor parte de centros hospitalarios comparado con el sFas. Sería importante realizar un estudio enfocado exclusivamente a Dímero D y gravedad en SARS-CoV-2.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio es de carácter retrospectivo, por lo que únicamente se requirió de información encontrada en los expedientes clínicos de pacientes con infección respiratoria debida a SARS-CoV-2. Todos los datos fueron otorgados a través de información ya existente en la base de datos del protocolo “Determinación de citocinas séricas en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (COVID19)”, con clave de registro: DI/20/503/04/44 ante el comité de Investigación, Bioética y Bioseguridad del Hospital General de México y con clave de aprobación ante el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT): 313339 así como en el sistema electrónico del Hospital General de México para la revisión de estudios de laboratorio y de gabinete. La información obtenida fue utilizada para fines académicos y de investigación por lo que cumple con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad de los pacientes incluidos en el estudio.

REFERENCIAS

1. Marcello Ciaccio, Luisa Agnello. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis* 2020; 7(4): 365–372
2. Zi Yue Zu, Meng Di Jiang, Peng Peng Xu, Wn Chen. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A perspective from China. *Radiology: Volume 296: Number 2—August 2020*
3. Stephan Ludwig, Alexander Zarbock. Coronaviruses and SARS-CoV-2: a brief overview. *Anesthesia & Analgesia: July 2020 - Volume 131 - Issue 1 - p 93-96*
4. W. Joost Wiersinga, Andrew Rhodes, Allen Cheng, Sharon Peacock, Hallie Prescott. Pathophysiology, transmisión, diagnosis, and treatment of coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;324(8):782-793.
5. Yicheng Yang, Zhiqiang Xiao, Kaiyan Ye, Xiaoen He, et al. SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. *Virology Journal* (2020) 17:117
6. Weekly Operational Update on COVID-19- 30 october 2020. World Health Organization. Health Emergencies programme.
7. Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO Informe Técnico Diario COVID-19, 31/10/2020. MÉXICO.
8. 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.
9. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215.
10. David A. Berlis, Roy M. Gulick and Fernando J. Martínez. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 383;25, December 17, 2020.
11. Anant Parasher. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J* 2020; 0:1–9
12. Pietro Arina and Mervyn Singer. Pathophysiology of sepsis. *Curr Opin Anesthesiol* 2021, 34:77–84

13. Dragan Mikić, Sasa Vasilijević, Milica Cueuz, Miodrag Colić. Clinical Significance of soluble Fas plasma levels in patients with sepsis. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(7): 608–613
14. Pauline Hadisiswoyo, Endang Retnowati, Ewin Astha Triyono. Correlation between level of soluble Fas and degree of sepsis severity based on APACHE II score. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 2018 July; 24 (3) : 231-234
15. Jean-Philippe Guégan and Patrick Legembre. Nonapoptotic functions of Fas/CD95 in the immune response. *The FEBS Journal* 285 (2018) 809–827. Federation of European Biochemical Societies
16. Adnana Paunel-Görgülü, Sascha Flohé, Martin Scholz, et al. Increased serum soluble Fas after major trauma is associated with delayed neutrophil apoptosis and development of sepsis. *Critical Care* 2011, 15:R20
17. Schulamit B. Wallach-ayan, Dmytro Petukhov, Ronit Ahdut-HaCohen. sFasL – The key to a Riddle: Immune Responses in Aging Lung and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2177.
18. Dragan Mikic, Sasa Vasilijic, Milica Cucuz. Clinical significance of soluble Fas plasma levels in patients with sepsis. *Vojnosanit Pregl* 2015 Jul;72(7):608-13
19. BioLegend. Enabling Legendary Discovery. LEGENDplex Multi-Analyte Flow Assay Kit. Human CD8/NK Panel (13-plex)
20. Leonardo Lorente, María M. Martín, Raquel Ortiz-López, Agustín González-Rivero, et al. Association of serum soluble Fas concentrations and mortality of septic patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020 Sep 21;S0213-005X(20)30268-8.