



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO**  
**MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
**“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

ASOCIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE  
INMUNOGLOBULINAS EN EL LAVADO BRONQUIAL EN  
LOS PACIENTES CRÍTICOS CON SARS-COV-2 Y SU  
SOBREVIDA

## **TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALIDAD EN:  
**MEDICINA CRÍTICA**

PRESENTA:  
**JESUS MENA LOPEZ**

ASESOR PRINCIPAL  
M.C. LUIS ALEJANDRO SÁNCHEZ HURTADO

ASESORES ASOCIADOS  
DRA. ROMERO GUTIÉRREZ LAURA  
DRA. LOURDES ANDREA ARRIAGA PIZANO



CIUDAD DE MÉXICO, 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 RECOLECCIÓN DE FIRMAS

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. LUIS ALEJANDRO SÁNCHEZ HURTADO  
JEFATURA DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. LAURA ROMERO GUTIÉRREZ  
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA  
MEDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOETICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 23 de septiembre de 2021**

**M.C. Luis Alejandro Sanchez Hurtado**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS EN EL LAVADO BRONQUIAL EN LOS PACIENTES CRÍTICOS CON SARS-COV-2 Y SU SOBREVIVENCIA** 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**:

<p>Número de Registro Institucional R-2021-3601-185</p>
-------------------------------------------------------------

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. CARLOS FREDY CUEVAS GARCIA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE

<b>TEMA</b>	<b>PÁGINA</b>
1. Resumen	5
2. Hoja de datos	6
3. Marco teórico	7
4. Planteamiento del problema	14
5. Justificación	15
6. Pregunta de investigación	16
7. Objetivos	16
8. Pacientes y métodos	17
9. Diseño del estudio	19
10. Criterios de selección	20
11. Tamaño de la muestra y análisis estadístico	21
12. Definición de variables	22
13. Aspectos éticos	24
14. Resultados	29
15. Discusión	35
16. Conclusión	36
17. Bibliografía	37
18. Anexos	40

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** La infección por el virus SARS-CoV-2 llamada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo del 2020, ha representado un gran reto para los diversos sistemas de salud y gobiernos de todo el mundo. El papel de las inmunoglobulinas en la protección del tracto respiratorio inferior ante neumonía virales no está del todo claro, la IgG y IgA secretora, han sido estudiadas en la neumonía por el virus de la influenza sin resultados concluyentes. **OBJETIVO:** Este estudio se realizó con el fin de determinar la asociación de la concentración de inmunoglobulinas en el lavado bronquial en los pacientes críticos con SARS-CoV-2 y su sobrevida. **PACIENTES Y MÉTODOS:** Se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección por SARS-CoV 2 y estado crítico con ventilación mecánica, determinándose las concentraciones de IgG, IgM e IgA al momento del ingreso a la unidad de cuidados intensivos COVID en lavado bronquial. Se registraron días de estancia, comorbilidades, laboratorios generales de ingreso y se evaluaron finalmente la condición de egreso de terapia intensiva donde concluyó el seguimiento del paciente. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se realizó estadística descriptiva, se compararon los grupos de acuerdo con la distribución de los datos y la asociación se realizó mediante la prueba de regresión logística. Se consideró un nivel de significancia de  $p \leq 0.05$ . siendo utilizado el programa SPSS 24.0 para análisis estadístico. **RESULTADOS:** No existe diferencia estadísticamente significativa entre la concentración de IgA, IgM e IgG y la sobrevida de pacientes críticos con valores de p de 0.07, 0.25 y 0.28 respectivamente. De forma posterior se buscó mediante curva ROC la capacidad predictiva de mortalidad para cada inmunoglobulina siendo únicamente la IgA con 94.4% de sensibilidad y con 50% de especificidad, la única con valor estadísticamente significativo. Finalmente se tomó a la subpoblación con valor de cohorte positivo para IgA comparando entre los pacientes que sobrevivían versus los que fallecían y no se encontró diferencia. **CONCLUSIONES:** No existe asociación de la concentración de inmunoglobulinas en el lavado bronquial en los pacientes críticos con SARS-CoV-2 y su sobrevida; sin embargo, la IgA muestra una probable asociación positiva que podría demostrarse en caso de obtener una muestra mayor a la obtenida en este estudio.

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD NO. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	MENA LOPEZ JESUS 5522646465 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA MEDICINA CRÍTICA 520213681 jesus_310ml@hotmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL          COTUTOR	DR. LUIS ALEJANDRO SÁNCHEZ HURTADO. ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA. ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA. MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS UNAM. JEFE DE SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. TELÉFONO: 5556276900 EXT: 21445 E-MAIL: lashmd@gmail.com  DRA. LAURA ROMERO GUTIÉRREZ. ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA. ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA. MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. TELÉFONO: 5556276900 EXT: 21445 E-MAIL: laurelesrg@gmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO      NO. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	ASOCIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS EN EL LAVADO BRONQUIAL EN LOS PACIENTES CRÍTICOS CON SARS-COV-2 Y SU SOBREVIVENCIA.  45 2021 R-2021-3601-185

## **MARCO TEÓRICO**

La infección por el virus llamado SARS-CoV-2 es el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), el cual es virus de material genético tipo RNA que pertenece a la familia de los Coronaviridae y al orden de los Nidovirales (1, 2). Los coronavirus, como agentes virales se encuentran ampliamente distribuidos a nivel mundial entre los humanos y otras especies animales, como mamíferos y aves, causando diferentes manifestaciones como enfermedades, predominantemente respiratorias, sin embargo, también pueden tener presentaciones entéricas, hepáticas y alteraciones neurológicas. (1, 2).

Existen evidencia de otros eventos de brotes importantes, por otros agentes del tipo coronavirus y han causado brotes con altas tasas de mortalidad en diferentes partes del mundo, como es el caso del SARS-CoV en China en los años 2002 y 2003, y el MERS (Síndrome Respiratorio del Medio Este) en Oriente Medio (2).

A finales del año de 2019, se realizaron reportes en China de un brote de cuadros de neumonía de etiología desconocida en el mercado de Wuhan, provincia de Hubei, China. El agente causal aislado fue un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2, encasillado en el subgénero de los sarbecovirus y la familia de los Ortocoronavirinae (1). La secuencia genómica del virus se logra establecer en enero del 2020 y el 11 de febrero se establece como oficial la nomenclatura del SARS-CoV-2 para el nuevo coronavirus como agente causa de la enfermedad COVID-19 (3, 4).

El brote actual por SARS-CoV-2, declarado como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020, ha representado un gran reto para los diversos sistemas de salud y gobiernos de todo el mundo (5). En México se identificó el primer caso el 28 de febrero del 2020 y no es sino hasta el 30 de marzo del 2020, que el gobierno de México declara la emergencia



sanitaria por causa de fuerza mayor, a la epidemia de enfermedad generada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19), la cual se mantiene vigente hasta la fecha (6).

A nivel mundial, se han reportado en la primera quincena de mayo del 2021, un total de 164 423903 casos acumulados, con un total de 3408431 muertes por SARS-CoV-2 (5,7). De acuerdo con las cifras de la Secretaría de Salud de México, al 18 de mayo de 2021, se han reportado 239 millones de casos positivos para SARS-CoV-2, de los cuales 1910000 son personas recuperadas y 221000 personas fallecidas por esta enfermedad (7-8).

En cuanto a las características clínicas la infección por SARS-CoV-2 tiene un amplio rango de manifestaciones, cursando desde los pacientes asintomáticos a enfermedad leve a moderada (80-85%) y los que presentan la manifestación más severa como es la enfermedad grave y el estado crítico (5-7%) manifestándose como el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) (9-10).

En el caso de los pacientes que desarrollan la manifestación más severa, representan una pequeña proporción de todos los casos sin embargo con alto impacto en la sobrevivencia de este grupo de pacientes. Los pacientes en estado crítico son aquellos que presentan dificultad respiratoria, estado de choque, disfunción o falla orgánica adicional a la pulmonar (11). Este grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria progresiva, evolución a la condición conocida como SIRA, la cual se caracteriza por un inicio agudo, infiltrados pulmonares bilaterales nuevos o de reciente inicio, hipoxemia grave y edema pulmonar que no se explica por falla cardíaca o sobrecarga hídrica (12). Para fines epidemiológicos se ha propuesto que un caso de COVID-19 grave en el adulto se define como la presencia de disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 x minuto, saturación de oxígeno menor o igual a 93%, una relación PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> menor de 300 mm Hg o la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax de más del 50% (12-13). La mortalidad descrita en este grupo de pacientes oscila entre un 40-70%. Existen

diferentes factores de riesgo para el desarrollo de un cuadro severo por SARS-CoV-2, dentro de los que destaca, la edad, la presencia de comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, inmunosupresión entre otras (10-13).

Dentro de las características del SARS-CoV-2, encontramos como ya se mencionó previamente es un virus con material genético de Ácido Ribonucleico (ARN), de cadena simple envuelto (2, 9), el cual se introduce a las células del tracto respiratorio utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), principalmente en las células epiteliales alveolares, especialmente los neumocitos tipo II, aunque cualquier célula que exprese el receptor de la ECA2, puede ser infectado (9-11). El virus se interioriza mediante las proteínas especuladas de su superficie el cual se une al receptor ECA2, y se inicia un proceso de endocitosis y posteriormente se desencadena una serie de reacciones que inducen la expresión y liberación de citocinas y quimiocinas por las células epiteliales alveolares (2, 9-11).

La nucleocápside del SARS-CoV-2 induce la producción y liberación de IL-6 y factor de necrosis tumoral Alfa, en las células epiteliales pulmonares mediante la expresión del factor nuclear Kappa B (8, 12, 13), siendo este evento el inicial, ante la infiltración masiva de células inflamatorias en el parénquima pulmonar, las cuales replican la respuesta inflamatoria inducida por el virus, pasando de una respuesta inflamatoria local a una afectación sistémica (12, 13).

Como parte del diagnóstico de la misma infección por SARS-CoV-2 y de las infecciones agregadas, la realización de lavados broncoalveolares, es parte fundamental del abordaje diagnóstico. Sin embargo, también es posible la obtención de otros analíticos, como son la determinación de inmunoglobulinas o celularidad en el lavado bronquial, más allá de la búsqueda intencionada de agentes de sobreinfección (11).

Las inmunoglobulinas o también llamadas anticuerpos, son glicoproteínas que se producen mediante la activación de factores de transcripción dentro de los linfocitos B especializados en células plasmáticas, posterior a la interacción entre su receptor con antígenos específicos: productos proteicos de virus, bacterias, hongos, parásitos, sustancias químicas y células del propio organismo (14).

Alrededor del 20% de las proteínas plasmáticas corresponden a las inmunoglobulinas, forman parte fundamental del sistema inmune humoral tanto innato como adaptativo. Su estructura dispone de dos cadenas ligeras y dos pesadas en una disposición tridimensional en forma de Y. Las cadenas pesadas tienen una región denominada Fc o fragmento cristalizante que media la capacidad de unión a receptores celulares y una región Fab o fragmento de anclaje a antígeno donde están los sitios de unión a los antígenos. Existen pliegues entre las cadenas llamados dominios, de estos hay 4 o 5 en la cadena pesada y 2 en la cadena ligera. Existen regiones denominadas hipervariables, en las cuales se encuentran los sitios de unión al antígeno (20).

Existen 5 tipos de inmunoglobulinas en humanos: IgM, IgG, IgA, IgE e IgD. La inmunoglobulina G es un monómero divalente de un peso aproximado de 146 kilodaltons. Su nivel sérico ronda los 9 mg/ml y se produce en la respuesta inmune secundaria, activando la vía clásica del complemento. Existen 4 subclases de inmunoglobulina G, de la 1 a la 4. La IgG 1 representa el 65% de la total y en conjunto con la subclase 3 son las encargadas de actuar ante antígenos virales (20).

La inmunoglobulina A presenta 2 estructuras moleculares diferentes: la monomérica en plasma y la dimérica en secreciones. La IgA sérica tiene un peso molecular de 160 kd y se encuentra en cantidad de 3 mg/ml. La IgA secretora tiene un peso molecular de 385 kd con una concentración de 0.05 mg/ml y se encuentra en saliva, lágrimas y secreciones intestinales, genitales y respiratorias.

Protege las superficies epiteliales y contiene un componente secretor que impide su digestión enzimática. Activa a la vía alterna del sistema de complemento (20).

El papel de las inmunoglobulinas en la protección del tracto respiratorio inferior ante neumonía virales no está del todo claro, la inmunoglobulina G y la inmunoglobulina A secretora, han sido estudiadas en la neumonía por el virus de la influenza. La secreción de la inmunoglobulina A corresponde al 70% de la producción total de inmunoglobulinas. Los linfocitos T sensibilizados que se encuentran en los tejidos linfoides asociado a tubo digestivo (GALT) y tejido linfoide asociado a bronquios (BALT), estos últimos presentes en nariz y tráquea en donde posterior a la reexposición al antígeno apropiado, se transforman en células maduras productoras de antígeno (18). La inmunoglobulina A secretora o dimérica se libera transportada mediante el receptor de inmunoglobulina polimérica transmembrana desde la superficie basolateral hacia la apical de las superficies epiteliales de la mucosa, ahí se escinde del receptor hacia la capa mucociliar de donde brinda protección al neutralizar y prevenir la unión del virus al epitelio mucoso. En modelos animales con ratones y hurones, se ha demostrado que la recuperación de la enfermedad viral está mediada por el sistema inmune celular, mientras que la prevención de la infección letal se correlaciona con los niveles de inmunoglobulinas séricas, sin que esto se relacione con la protección del tracto respiratorio contra la infección; lo que determina que la inmunoglobulina A secretora es el principal mediador de la inmunidad contra infecciones virales en la nasofaringe, mientras que la inmunoglobulina G generada a nivel del torrente sanguíneo utiliza una difusión simple mediante gradiente de concentración con posterior producción de trasudación protectora. La inmunoglobulina G demostró la disminución de la diseminación viral sin evitar la infección de la nasofaringe debido a que esta al ser plasmática se filtra a las secreciones nasofaríngeas después de que la replicación viral compromete la integridad de las células epiteliales ciliadas que recubren la tráquea y los conductos nasales (19).

Durante la infección viral, la inmunoglobulina A resulta ser de mayor relevancia durante la protección del tracto respiratorio superior, mientras que la inmunoglobulina G lo es del inferior. Al inicio las inmunoglobulinas A y G de la mucosa inicia su acción, y dependiendo de su respuesta o de la cantidad de carga viral, se logra detener la infección; estando la inmunoglobulina sérica únicamente de respaldo. En el caso de que la primera línea de defensa no es suficiente y el virus consigue replicarse e infectar el tracto inferior, se produce una segunda línea de defensa mediante la inmunoglobulina G plasmática que llega al sitio mediante el daño que el virus le provoca al epitelio pulmonar.

En el caso de la neumonía provocada por infección viral por SARS-COV-2 un estudio realizado en 159 pacientes por Sterling y colaboradores (2021) demostraron la participación inicial de la inmunoglobulina A en las primeras semanas (estabilizándose en el día 10 del inicio de los síntomas) y se considera crítico contra el SARS-COV-2 al reducir la contagiosidad de las secreciones y la transmisión viral. Se encontraron además participación de IgG e IgM en menor proporción. La IgA específica se observó en saliva hasta 1 mes después de los síntomas, pero la IgA neutralizante duró hasta 73 días detectable (21). En el caso de la inmunoglobulina G, un estudio de Wang y colaboradores (2021) demostró que los monómeros de IgG se correlacionaron con la respuesta de las IgA, siendo estas últimas dos veces menos potentes que los primeros. Sin embargo, los dímeros de IgA a nivel de la nasofaringe fueron 15 veces más potentes que los monómeros de IgA, por lo tanto, corroborando su acción trascendental a nivel respiratorio (22).

Un estudio de Reynolds y colaboradores (1991) donde comparó dos grupos de pacientes criadores de palomas: 21 sintomáticos y 10 asintomáticos, determinando la cantidad de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) totales en lavado broncoalveolar y en plasma. Encontraron en el grupo de pacientes sintomáticos un nivel significativamente mayor de inmunoglobulinas, de forma posterior, en las muestras pareadas; se descubrió un mayor nivel de IgG, IgM e IgA en el lavado

broncoalveolar en comparación del plasma, lo anterior apoya firmemente el concepto de producción local de inmunoglobulinas dentro del pulmón después de inhalar un antígeno contrario a su difusión a través de la membrana alveolo capilar provenientes del torrente sanguíneo. En caso específico de la inmunoglobulina tipo A, no demostró tener una función protectora para evitar patología pulmonar de tipo alérgica (15).

En el campo terapéutico las inmunoglobulinas han jugado un papel muy importante: su uso principal en pacientes con inmunodeficiencias o con enfermedades autoinmunes ha revolucionado la forma en que este tipo de enfermedades se tratan desde la última década. Es por lo anterior que conociendo en lo teórico su potencial efecto sobre la respuesta inicial local y posterior desencadenamiento de la respuesta inmune desregulada en caso de pacientes con COVID-19 grave, diversos investigadores las han empleado como parte del potencial manejo de estos pacientes, uno de ellos, Reynaga y colaboradores (2021) emplearon su uso a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días en 5 pacientes dándoles seguimiento durante 5 semanas posteriores a su egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos, encontrándose mejoría en la saturación de oxígeno, normalización de niveles linfocitarios, disminución de biomarcadores inflamatorios y ningún efecto adverso grave, sin embargo sumado a la limitada cantidad de pacientes, la no existencia de controles le otorga un muy bajo nivel de evidencia (16).

Sin embargo, Jiao Liu y colaboradores (2021) realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo con 850 pacientes para evaluar la mortalidad a 28 días de pacientes con COVID-19 grave con el uso de inmunoglobulina intravenosa, sin encontrar diferencia ni en la mortalidad (efecto promedio del tratamiento de 0.008 con intervalo de confianza del 95%) ni en el riesgo de presentar falla orgánica o uso de terapias sustitutivas extracorpóreas (efecto promedio del tratamiento de - 0.022 con intervalo de confianza del 95%).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La pandemia por SARS-CoV-2 ha representado un reto a nivel mundial, desde la perspectiva de prevención, diagnóstico, tratamiento y control de las complicaciones. En una proporción de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, la severidad de la enfermedad hace que requieran atención dentro de las unidades de cuidados intensivos, donde se brinda el soporte necesario para solventar las disfunciones orgánicas que se pueden presentar. Estas disfunciones orgánicas pueden ser resultado de la respuesta inflamatoria que presentan los pacientes y su intensidad y evolución podría influir en el pronóstico y desenlace clínico de los pacientes críticos con SARS-CoV-2.

La respuesta inflamatoria puede ser evaluada desde diferentes aspectos, uno de ellos es a partir del análisis directo de las muestras obtenidas de lavado bronquio-alveolar, situación que requiere el uso de instalaciones adecuadas y un entrenamiento específico debido al alto riesgo de contagiosidad de las muestras. Nuestra unidad hospitalaria ha tenido un importante número de pacientes en estado crítico con infección por SARS-CoV-2 y ventilación mecánica, a los cuales se les ha tomado de forma rutinaria muestras de lavado bronquio-alveolar para confirmar el diagnóstico de COVID, la búsqueda intencionada de infecciones agregadas bacterianas y en un grupo de pacientes se ha hecho la determinación de inmunoglobulinas, por lo que sería relevante la búsqueda de la asociación de la concentración de estas inmunoglobulinas y la sobrevida de los pacientes.

## **JUSTIFICACIÓN**

La infección por SARS-CoV-2 es un problema de salud muy relevante en la actualidad, ya que representa la condición sanitaria más importante de las últimas décadas, generando un gran número de casos, con una mortalidad importante, generando un impacto no solo sanitario, sino económico y social. Hasta el 5-10% de los casos evoluciona con la manifestación más grave de la enfermedad, desarrollando el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) el cual amerita manejo con ventilación mecánica y atención por parte de la UCI.

El análisis de muestras obtenidas de lavado broncoalveolar, es una aproximación a los fenómenos que ocurren dentro del tracto respiratorio inferior, lo que se convierte en un área de oportunidad para la determinación de la respuesta inmunitaria humoral, como es la medición de inmunoglobulinas. Esta respuesta humoral podría tener relación su expresión o dimensión con la sobrevida de los pacientes, situación que deseamos explorar en este grupo selecto de pacientes.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación de la concentración de inmunoglobulinas en el lavado bronquial en los pacientes críticos con SARS-CoV-2 y su sobrevida?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Determinar la asociación de la concentración de inmunoglobulinas en el lavado bronquial en los pacientes críticos con SARS-CoV-2 y su sobrevida

### **Objetivos específicos:**

- Describir los aspectos sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de inmunoglobulinas en lavado bronquio-alveolar.
- Establecer la concentración de IgG, e IgA en las muestras de lavado bronquio-alveolar de los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 y ventilación mecánica.
- Determinar la sobrevida en UCI de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de inmunoglobulinas en lavado bronquio-alveolar.
- Evaluar las variables potencialmente confusoras que pueden modificar la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de inmunoglobulinas en lavado bronquio-alveolar.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **Lugar donde se desarrolló el estudio**

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI

- Nivel de atención:

Tercero

- Área de influencia:

Forma en que los pacientes acuden a la unidad: espontánea, referencia de segundo nivel de atención de unidades médicas adscritas.

### **Recursos físicos**

El Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” y la unidad de cuidados intensivos cuentan con el espacio y los equipos necesarios.

### **Recursos humanos**

El investigador responsable, los investigadores asociados, los colaboradores y los estudiantes que participan en este proyecto tienen experiencia en el manejo con los pacientes críticos.

### **Recursos materiales**

Contamos con acceso a los expedientes y bases de datos que nos permitirán obtener la información necesaria para la realización del estudio.

## **Plan de trabajo**

Se realizó la presente tesis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” una vez aprobado el protocolo de estudio por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación en Salud. Se tomaron los datos de todos los pacientes que ingresaron a cargo de la unidad de cuidados intensivos y que se realizó la determinación de inmunoglobulinas en lavado bronquio-alveolar. Con respecto a los aspectos clínicos, se registró a partir del expediente clínico y electrónico de cada paciente. Se registró fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso a hospital, fecha de ingreso a terapia intensiva, las variables demográficas, comorbilidades. Se registró la presencia de estado de choque, necesidad de ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal al ingreso a UCI. Finalmente se registró la fecha de egreso de terapia intensiva y la condición clínica en la que egresan, siendo este el punto donde concluyó el seguimiento de los pacientes.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

**1. Área de estudio:**

Clínica

**2. Fuente de datos:**

Primaria

**3. Recolección de la información:**

Retrospectivo

**4. Medición del fenómeno en el tiempo**

Prospectivo

**5. Control de las variables**

Observacional

**6. Fin o propósito**

Analítico

**7. Tipo de estudio**

Retrospectivo

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **a. Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS-CoV-2

### **b. Exclusión:**

- Pacientes que no tengan completas las determinaciones de inmunoglobulinas en lavado bronquio-alveolar al ingreso a UCI.
- Pacientes con enfermedades inmunosupresoras, principalmente cáncer e infección por VIH o pacientes que reciben terapia inmunosupresora.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que ya estuvieron en la unidad de cuidados intensivos y desarrollaron sepsis secundaria.

### **c. Eliminación:**

- Ninguno

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Universo de trabajo incluye pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que se les tomó determinación de inmunoglobulinas en lavado bronquio-alveolar.

### **1. Tamaño de la muestra**

Por conveniencia.

### **2. Técnica de muestreo.**

Se realizará por muestreo simple y se considerarán todos los pacientes que ingresaron a cargo de la unidad de cuidados intensivos y que se realizó la determinación de inmunoglobulinas en lavado bronquio-alveolar.

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables nominales y/o categóricas se expresaron como porcentajes. Las variables continuas fueron expresadas como promedio  $\pm$  desviación estándar para los datos paramétricos y como medianas con rango intercuartil (RIC) para los no paramétricos. Se determinó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Se utilizó la prueba T de Student para la comparación de los datos paramétricos y la prueba U de Mann-Whitney para comparar los no paramétricos y se utilizó la prueba Chi<sup>2</sup> para comparar las variables categóricas. El análisis de asociación se realizó mediante la determinación de razón de momios (OR) utilizando una regresión logística múltiple, y se realizó un análisis sobrevida mediante la construcción de las curvas de Kaplan Meier. En todos los casos, un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el Statistical Package for Social Science versión 24.0 para Windows (IBM SPSS Statistics v.20.0 para Windows, Armonk, NY).

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Condición clínica de egreso	Estado clínico de egreso de la terapia intensiva	Estado clínico de egreso de la terapia intensiva	Dependiente	Cualitativa	Vivo, muerto
VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
IgG	Cantidad de la inmunoglobulina IgG detectable en el lavado bronquial	Cuantificación del analito de la inmunoglobulina IgG	Independiente	Cuantitativa	pg/mL
IgA	Cantidad de la inmunoglobulina IgA detectable en el lavado bronquial	Cuantificación del analito de la inmunoglobulina IgA	Independiente	Cuantitativa	pg/mL
IgM	Cantidad de la inmunoglobulina IgM detectable en el lavado bronquial	Cuantificación del analito de la inmunoglobulina IgM	Independiente	Cuantitativa	pg/mL

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sexo	Conjunto de características diferenciadas que se asignan a hombre o mujer	Conjunto de características diferenciadas que se asignan a hombre o mujer	Demográfica	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Demográfica	Cuantitativa	Años
Peso	Medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo	Medición en kg del paciente a su ingreso a UCI	Demográfica	Cuantitativa	Kg
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano	Medición en cm del paciente a su ingreso a UCI	Demográfica	Cuantitativa	cm
Comorbilidades	Enfermedades coexistentes adicionales al motivo de ingreso a la UCI	Presencia de cualquier condición de enfermedad conocida al momento de ingreso a la UCI, diferente del diagnóstico de ingreso	Confusora	Cualitativa dicotómico	Si, No

Comorbilidades Índice de Charlson	La presencia de enfermedades coexistentes o adicionales con referencia a un diagnóstico inicial	Registro de enfermedades consideradas limitantes en la escala funcional	Confusora	Cuantitativa Discreta	Números enteros
Gravedad de la enfermedad	Grado en que la enfermedad pone en riesgo la vida del enfermo	Grado de gravedad de la enfermedad, medido mediante la escala APACHE-II	Confusora	Cuantitativa	Puntos
Disfunción orgánica	Función anormal de los órganos corporales	Presencia de alteraciones de la función de los órganos corporales, medida mediante la escala SOFA	Confusora	Cuantitativa	Puntos
Días de estancia hospitalaria	Días de internamiento de un paciente	Días de estancia en Hospitalización	Confusora	Cuantitativa Discreta	Números enteros
Días de estancia en la UCI	Días de internamiento de un paciente en la UCI	Días de estancia hospitalizado en la UCI	Confusora	Cuantitativa Discreta	Números enteros
Lesión renal aguda	Disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días, determinado por el incremento en el valor sérico de azoados o disminución de diuresis	Disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días, determinado por el incremento en el valor sérico de azoados o disminución de diuresis	Confusora	Cualitativa dicotómico	Si, No
Falla orgánica múltiple	Disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener la homeostasis sin un soporte terapéutico.	Alteración en la función de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantenerse por sí solos	Confusora	Cualitativa dicotómica	Si, no.
Sobreinfección bacteriana	Presencia o sospecha de infección bacteriana agregada al proceso infeccioso viral	Presencia o sospecha de infección bacteriana agregada al proceso infeccioso viral	Confusora	Cualitativa dicotómica	Si, no.
Duración del uso de ventilación mecánica	Tiempo en días que el paciente requiere el uso de ventilación mecánica invasiva	Tiempo en días que el paciente requiere el uso de ventilación mecánica invasiva	Dependiente	Cuantitativa	días



## ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo de investigación se realizó con la previa aprobación del Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN siglo XXI.

De acuerdo a la **Declaración de Helsinki** de 1975, promulgada por la Asociación Médica Mundial, cuyos principios éticos, tal como el respeto por el individuo citado en el Artículo 8, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (Artículos 20, 21 y 22) incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación, haciendo hincapié en el deber del investigador hacia el paciente, como lo estipula el Artículo 4, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad dispuesto en el Artículo 5, y las consideraciones éticas estipuladas en el Artículo 9, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

Conforme a normas éticas, basadas en el trabajo de la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos ante la Investigación Biomédica y de Comportamiento (1974-1978) que el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos de Norteamérica publica en 1978 bajo el nombre de **Informe Belmont: "Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación"**, el cual explica y unifica los principios éticos básicos que se detallan a continuación:

1. **Respeto a la Autonomía**; el cual permitirá que los sujetos que ingresen al estudio lo hagan de forma voluntaria y con información adecuada, sin repudiar sus juicios, ni negarle la libertad de actuar sobre la base de estos,

con contribución en el estudio, en caso de así solicitarlo, recalcando la confidencialidad de la información proporcionada.

2. **No maleficencia:** se realizará un análisis riesgo/beneficio ante el riesgo de daño moral no contemplado que eventualmente pudieran perjudicar directa o indirectamente al paciente participante durante o posterior a la realización de la encuesta.
3. **Beneficencia:** todo participante será tratada éticamente respetando sus condiciones, haciendo esfuerzos para asegurar su bienestar, defendiendo sus derechos.
4. **Justicia:** con procedimientos razonables y bien considerados para asegurarse que se realizan las evaluaciones correctamente a los participantes, en igualdad de condiciones, evitando bajo toda circunstancia, procedimientos de riesgo, por motivos de raza, sexo, estado de salud mental, equidad de género con oportunidades de mejora de forma equitativa.

Según el Reglamento de la ***Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud***, última reforma DOF 02-04.2014. TÍTULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPÍTULO I el cual establece Disposiciones Comunes conforme a los siguientes artículos:

- Artículo 13.- Que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.
- En el Artículo 14.- Que expone las bases en las que deberá desarrollarse la investigación, adaptándose a los principios científicos y éticos que

justifican la investigación médica, con su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; realizándose sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo, contando con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, y ser realizada por profesionales con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud y la supervisión de las autoridades sanitarias competentes, que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación, previo dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda.

- El Artículo 17, enfatiza, como riesgo de la investigación la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, acorde al diseño del protocolo, corresponde a un **estudio sin riesgo**, debido a que es un estudio retrospectivo en el que se recopilan datos a través de revisión de expedientes clínicos.
- Artículo 20, el cual especifica, la realización del estudio de investigación siempre y cuando exista el consentimiento informado, autorizando su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.
- Artículo 21, que para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla.

- Artículo 22, que establece los requisitos para el consentimiento informado, el cual debe ser elaborado por el investigador principal, señalando la información a que se refiere el artículo anterior y atendiendo a las demás disposiciones jurídicas aplicables; revisado y, en su caso, aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución de atención a la salud; indicando los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación; en caso de que el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe, y se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.
- Artículo 23, a pesar de ser un estudio retrospectivo y que previamente se establecía que no se requería de consentimiento informado; dicho artículo fue derogado y manifestado en el diario oficial de la nación con fecha del 02 de abril del 2014, por lo que se debe realizar dicho documento legal.

Basado en la **NOM-012-SSA2-2012, *Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos***, norma que es de observancia obligatoria que establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud, establecen los requerimientos mínimos para investigación y realización de protocolos de investigación. La misma refiere como requisitos la Autorización de una investigación para la salud en seres humanos por la institución, contar con Carta de consentimiento informado en materia de investigación, la aprobación por los comités en materia de investigación para la salud, garantizar que no expone al

sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos previsibles, inherentes a la maniobra experimental.

Conforme a la **Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública** título primero en donde se establecen las disposiciones generales en el Capítulo I, que tiene como Objeto de la Ley establecer los principios, bases generales y procedimientos para garantizar el derecho de acceso a la información en posesión de cualquier autoridad, entidad, órgano y organismo de los poderes Legislativo, Ejecutivo y Judicial, órganos autónomos, partidos políticos, fideicomisos y fondos públicos, así como de cualquier persona física, moral o sindicato que reciba y ejerza recursos públicos o realice actos de autoridad de la Federación, las Entidades federativas y los municipios.

El valor científico de este estudio de investigación radica en que la información arrojada representará un avance importante para el conocimiento y posterior manejo de una enfermedad emergente y de gran interés para la comunidad médica nacional e internacional.

El valor social de este estudio de investigación implica obtener datos valiosos para conocer el pronóstico de una patología la cual ha representado un gran costo humano y económico tanto de nuestra institución como de nuestro país. De lo anterior se podrían implementar políticas públicas que logren disminuir el impacto negativo de la actual pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2.

## RESULTADOS

Se ingresaron 32 pacientes que cumplían con los criterios plasmados al inicio del estudio, de los cuales 18 (56.3%) fueron egresados de la unidad de cuidados intensivos COVID vivos y 14 pacientes (43.8%) fallecieron. Dentro de las características sociodemográficas resalta la edad como un valor estadísticamente significativo entre vivos y muertos (53.87 versus 67.65 años respectivamente) con una p de 0.004. Además de en dato anterior no se encontró alguna otra diferencia entre dichos grupos (tabla 1).

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de sujetos analizados				
	Todos	vivos	muertos	p
n (%)	32	14 (43.8)	18 (56.3)	
Sexo				
Hombre n (%)	20 (62.5)	8 (57.1)	12 (66.7)	0.58*
Mujeres n (%)	12 (37.5)	6 (42.9)	6 (33.3)	
Edad (años)	61.65 ± 14.63	53.87 ± 12.29	67.65 ± 10.59	0.004+
Peso (Kg)	77.43 ± 14.77	79.72 ± 16.62	74.42 ± 15.01	0.33+
Talla (cm)	162.21 ± 9.32	1.63 ± 0.09	1.61 ± 0.09	0.65+
IMC	29.38 ± 4.94	30.16 ± 4.58	28.77 ± 5.25	0.43+
Hipertensión arterial sistémica n (%)	15 (46.9)	4 (28.6)	11 (61.1)	0.08*
Diabetes mellitus n (%)	6 (18.8)	3 (21.4)	3 (16.7)	1*
Cardiopatía isquémica n (%)	1 (3.1)	0	1 (5.6)	1*
Insuficiencia cardiaca crónica n (%)	2 (6.3)	1 (7.1)	1 (5.6)	1*
EPOC n (%)	2 (6.3)	0	2 (11.1)	0.49*
Dislipidemia n (%)	1 (3.1)	1 (7.1)	0	0.44*
Úlcera gastroduodenal n (%)	1 (3.1)	1 (7.1)	0	0.44*
Insuficiencia renal crónica n (%)	3 (9.4)	1 (7.1)	2 (11.1)	1*
Inmunosupresión n (%)	1 (3.1)	1 (7.1)	0	0.44*
RCP previo n (%)	1 (3.1)	0	1 (5.6)	1*
Tabaquismo activo n (%)	4 (12.5)	2 (14.3)	2 (11.1)	1*
Índice de Charlos (puntaje)	1 (0-1.75)	0 (0-1)	1 (1-2)	0.08°
Días de inicio de síntomas y acudir a Triage	8 (6-10)	8 (7-10)	8 (6-13)	0.69°
Días de inicio de síntomas e ingreso a UCI	10.5 (8-13)	11 (9-12)	10 (8-16)	0.98°

n: número; Kg kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. \* Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney, + T de Student

Del total de 32 pacientes, la gran mayoría curso con antecedentes de manejo y grado de fallas orgánicas similares y sobreinfección bacteriana, únicamente diferenciándose de forma significativa los días de ventilación mecánica con un promedio de 9 días y rango de 6 a 12 días en los pacientes que sobrevivieron contra promedio de 14 días y rango entre 12 a 21 días, de los que fallecieron (tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de sujetos analizados al ingreso y durante su evolución				
	Todos	vivos	muertos	p
n (%)	32	14	18	
Recibió tratamiento en casa n (%)	27 (84.4)	11 (78.6)	16 (88.9)	0.63+
Uso de oxígeno prehospitalario n (%)	12 (37.5)	5 (35.7)	7 (38.9)	0.85*
Uso de esteroide prehospitalario n (%)	15 (46.9)	7 (50)	8 (44.4)	0.75*
Uso de antibióticos prehospitalarios n (%)	26 (81.3)	10 (71.4)	16 (88.9)	0.36+
Uso de vasopresor al ingreso n (%)	24 (75)	10 (71.4)	14 (77.8)	0.7*
Estado de choque al ingreso n (%)	24 (75)	10 (71.4)	14 (77.8)	0.7*
Lesión renal al ingreso n (%)	6 (18.8)	1 (7.1)	5 (27.8)	0.19+
Kirby inicial	81.5 (66.25-112)	89 (79-122)	80 (66-112)	0.48°
Peor Kirby a las 24 hrs	97.5 (72.5-139.25)	101 (74-142)	97 (70-131)	0.75°
Puntaje de APACHE II	17 (11-20.5)	13 (9-19)	17.2 (12-22)	0.15°
Puntaje SOFA	8 (7-12)	7.5 (6-12)	8.5 (7-12)	0.64°
Coinfección bacteriana n (%)	26 (81.3)	10 (71.4)	16 (88.9)	0.36+
Germen aislado positivo n (%)	26 (81.3)	10 (71.4)	16 (88.9)	0.36+
Infección por Acinetobacter n (%)	15 (46.9)	7 (50)	8 (44.4)	0.75**
Días de ventilación mecánica	12.5 (8.25-16)	9 (6-12)	14 (12-21)	0.02°
PEEP más alto en 24 hrs iniciales	12 (10-12)	12 (10-12)	11 (10-12)	0.27°
FiO2 más alto en 24 hrs iniciales	75 (60-90)	77.5 (50-90)	75 (60-95)	0.61°
Éxito en la Extubación n (%)	10 (71.4)	10 (76.9)	0	0.29+
Realización de traqueostomía n (%)	6 (18.8)	3 (21.4)	3 (16.7)	1+
Días de estancia en UCI	13 (8.5-19.75)	11 (7-16)	13.5 (12-21)	0.32

n: número; Kg kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; hrs: horas; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. \* Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney.

En el caso de los resultados de laboratorio únicamente la hemoglobina corpuscular media presento diferencia estadísticamente significativa con un promedio de 29.5 g/dL y rango entre 27.3 y 30.55 entre los pacientes vivos, en comparación con los pacientes que fallecieron con un valor promedio de 30.75 g/dL y rango entre 29.6 y 31.7 (tabla 3).

Tabla 3. Características de laboratorio de los sujetos analizados

	Todos	vivos	mueertos	p
n (%)	32	14	18	
Glucosa (mg/dL)	137.5 (114.5-206.75)	191 (132-238.5)	126 (110-180)	0.46
Urea (mg/dL)	50.1 (36.62-63.5)	38.5 (29.95-49.05)	52.2 (42.8-64.2)	0.09
Creatinina (mg/dL)	0.79 (0.75-1.0)	0.76 (0.74-0.79)	0.89 (0.76-1.00)	0.09
BUN (mg/dL)	22 (18-30.75)	18 (14-24)	22 (18-31)	0.08
Bilirrubina total (mg/dL)	0.60 (0.38-0.95)	0.52 (0.39-0.73)	0.56 (0.31-1.2)	0.83
Albúmina (mg/dL)	3.05 (2.62-3.35)	2.9 (2.65-3.30)	3.0 (2.7-3.2)	0.98
LDH (mg/dL)	521 (392.75-697.5)	395 (366-542.5)	535 (475-705)	0.07
Triglicéridos (mg/dL)	186 (146.5-228.75)	186 (136-285)	170 (132-212)	0.61
Colesterol (mg/dL)	160 (137.75-175.75)	163 (142.5-204)	153.5 (128-170)	0.28
Sodio mEq/L	139 (136.25-142)	138 (136.5-141)	138 (136-142)	0.67
Potasio mEq/L	4.4 (4.0-4.87)	4.3 (3.9-4.75)	4.25 (4.00-4.90)	0.3
Cloro mEq/L	105 (102-107.75)	105 (102.5-106)	106 (103-108)	0.67
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)	13.98 (9.32-18.30)	10.9 (8.28-16.99)	15.35 (11.55-18.33)	0.08
Hemoglobina (g/dL)	14.8 (13.4-15.89)	14 (12.55-15.89)	14.8 (14.2-15.3)	0.46
Hematocrito (%)	45.2 (40.52-49.95)	45.3 (38.5-47.95)	45.15 (41.5-50.20)	0.56
VCM (fL)	91.1 (86.8-94.12)	87.9 (83.4-91.9)	91.4 (90.5-94.2)	0.14
HCM (pg)	30.05 (29.05-31.05)	29.4 (27.3-30.55)	30.75 (29.6-31.7)	0.02
CMHC (g/dL)	33 (32.02-33.97)	33 (31.9-33.9)	33.4 (32.5-34)	0.19
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /μL)	307 (229.75-394.75)	301 (237.5-488.5)	281.5 (224-405)	0.89
RDW (%)	13.45 (13.1-14.55)	13.60 (13.20-14.50)	13.30 (13.10-14.10)	0.46
VPM (fl)	10.4 (7.76-17.13)	10.60 (9.6-10.90)	9.95 (9.50-10.40)	0.72
Neutrófilos (103/μL)	14.06 (7.76-17.13)	8.96 (7.39-15.15)	14.43 (9.76-17.16)	0.06
Linfocitos (103/μL)	0.81 (0.48-0.93)	0.79 (0.54-0.93)	0.78 (0.51-0.93)	0.89
Monocitos (103/μL)	0.43 (0.30-0.76)	0.41 (0.31-0.75)	0.53 (0.33-0.88)	0.83
INR	1.14 (1.08-1.21)	1.14 (1.10-1.16)	1.15 (1.08-1.26)	0.14
Dímero D (μg/mL)	1.93 (1.20-3.34)	1.82 (0.97-4.03)	1.78 (1.15-2.89)	0.83
Fibrinógeno (mg/dL)	729.5 (567.25-893.5)	735 (569.5-917.5)	680.5 (467-892)	0.81
TTP (segundos)	28.70 (25.25-32.95)	28.8 (27.20-31.70)	31.30 (24.20-33.10)	0.92
TP (segundos)	14.85 (13.82-15.85)	14.8 (14.2-15.15)	15.05 (13.80-17)	0.39
Ferritina (ng/mL)	1141 (757-1395)	965.1 (724.85-1354)	1248.5 (760.2-1395)	0.95
Procalcitonina	0.25 (0.12-0.78)	0.16 (0.07-0.58)	0.26 (0.14-0.66)	0.06
Proteína C reactiva (mg/L)	11.35 (3.42-18.65)	6.6 (3.20-16.05)	13.05 (7.19-21.38)	0.31
pH peor valor 24 hrs iniciales	7.31 (7.25-7.38)	7.32 (7.26-7.38)	7.31 (7.24-7.38)	0.33
PaO2 (mmHg) peor valor en 24 hrs	66 (57-72.52)	67 (57-70.5)	63.5 (57-73)	0.81
PaCO2 (mmHg) peor valor 24 hrs	45.85 (42-53.15)	45.35 (41-52)	48.2 (43-57.8)	0.32
Gradiente A-aO2 peor valor en 24 hrs	329.82 (261.77-328.61)	322.09 (272-363)	329.82 (261.6-410)	0.86

n: número; Kg kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VCM: Volumen Corpuscular Medio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media, CMHC: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, RDW: Ancho de Distribución Eritrocitaria, VPM: Volumen Plaquetario Medio, pO2: presión parcial de Oxígeno. \* Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney



Al momento de comparar la cantidad de inmunoglobulina y la sobrevida, los resultados demuestran que no existe diferencia estadísticamente significativa entre la concentración de IgA, IgM e IgG y la sobrevida de pacientes críticos con valores de p de 0.07, 0.25 y 0.28 respectivamente (tabla 4, figura 1, figura 2, figura 3).

Tabla 4. Comparación de concentraciones inmunoglobulinas en lavado bronquial en sujetos analizados por condición de egreso de UCI

	vivo	muerto	p
n	14	18	
IgA	1.65 ± 1.93	3.27 ± 2.88	0.07
IgM	0.08 ± 0.05	0.14 ± 0.16	0.25
IgG	0.16 ± 0.09	0.34 ± 0.68	0.28

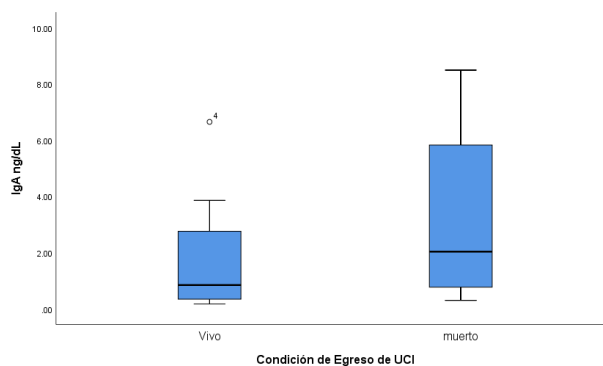


Figura 1. Correlación entre la condición de egreso y el valor sérico de IgA

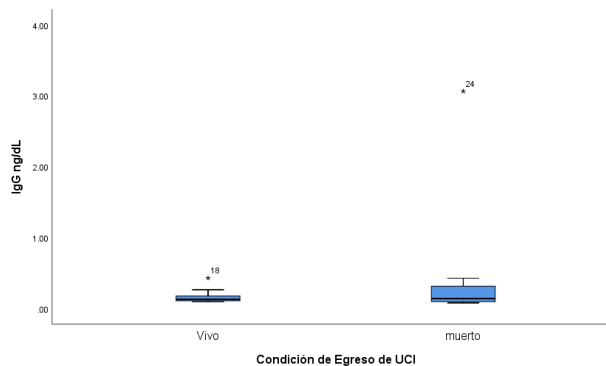
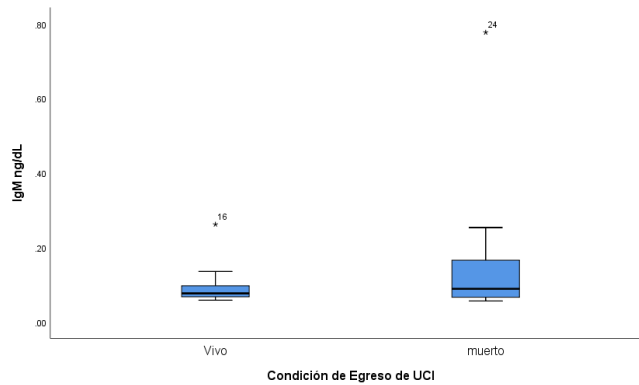


Figura 2. Correlación entre la condición de egreso y el valor sérico de IgG



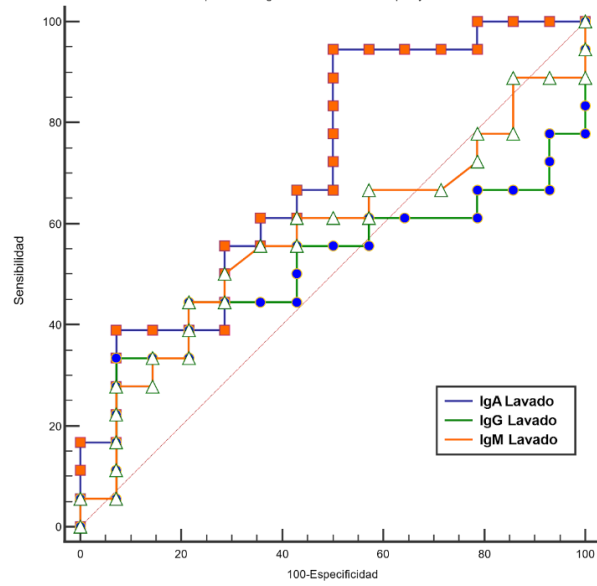
**Figura 3.** Correlación entre la condición de egreso y el valor sérico de IgM

Debido a los resultados se decidió hacer curva ROC en búsqueda de capacidad predictiva de mortalidad para cada inmunoglobulina; mostrando únicamente la inmunoglobulina A adecuado desempeño con 0.71 de aROC, una sensibilidad del 94.4% y especificidad del 50% y valor de p menor de 0.05 (tabla 5, figura 4).

Tabla 5. Capacidad predictiva de mortalidad de las diferentes inmunoglobulinas en lavado bronquial medidas al ingreso a UCI

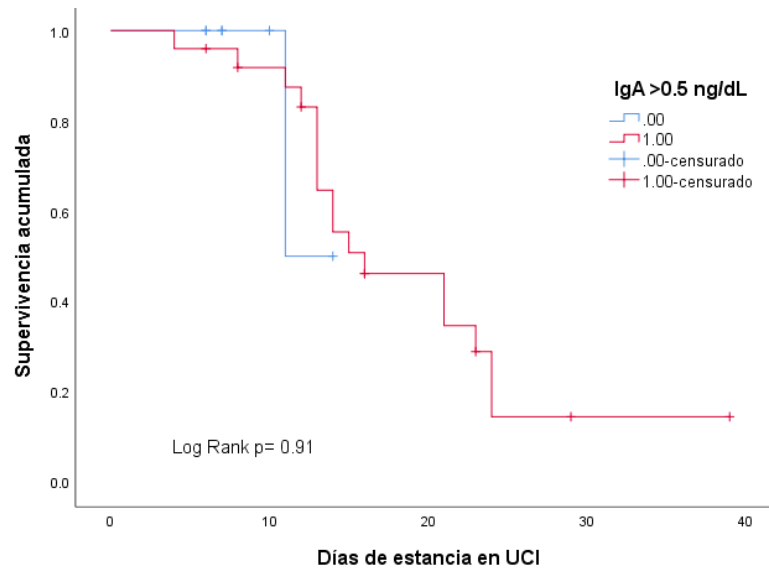
	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	aROC	IC 95%	p
IgA	>0.55	94.40%	50%	0.71	0.52-0.85	0.03
IgM	>0.09	44%	78%	0.57	0.38-0.74	0.48
IgG	>0.09	67%	7%	0.51	0.32-0.69	0.94

Ig: inmunoglobulina; aROC: Área bajo la curva ROC, IC intervalo de confianza; UCI Unidad de Cuidados Intensivos



**Figura 4.** Curvas ROC para inmunoglobulinas en lavado bronquial y mortalidad en la UCI

Finalmente se tomó a la subpoblación con valor de cohorte positivo ( $>0.55$ ) para IgA comparando entre los pacientes que sobrevivían versus los que fallecían y no se encontró diferencia estadísticamente significativa.



**Figura 5.** Curvas de supervivencia para inmunoglobulina A

## **DISCUSIÓN**

Dentro de los resultados se demostró una población sumamente homogénea en el aspecto de el estado basal, el manejo previo de los pacientes, las características sociodemográficas y los parámetros bioquímicos. Sobre la presencia y participación de las inmunoglobulinas llama la atención la inmunoglobulina A con resultados ambivalentes y que en un segundo proceso metodológico mostro tener valores de sensibilidad y especificidad estadísticamente significativos. No obstante, al momento de enfrentarse en el campo únicamente de pacientes con niveles positivos de dicha inmunoglobulina no se mostro diferencia entre sobrevivientes y fallecidos, abriendo de esta forma un sinfín de hipótesis, dentro de las cuales sobresale que, si bien existe una respuesta humoral adecuada, esta termina siendo intrascendental al momento de decidirse el desenlace de un paciente críticamente enfermo.

En el contexto actual y ante dicha emergencia sanitaria, la información escasa y la poca investigación sobre las inmunoglobulinas en COVID 19 resulto difícil hacer una comparación con estudios nacionales e internacionales al no encontrarse en las mismas condiciones tanto de las características de la población como con los procesos de obtención y procesamiento de muestras.

Dentro de las limitaciones del estudio principalmente se encuentra el tamaño de la población; quedado influido por la cantidad de muestra que, si bien se tomó, no logró pasar los estrictos controles de calidad, siendo cancelada su participación. Debido a los resultados no concluyentes, se abre la puerta a investigaciones futuras para que de esta manera se consiga información mas solida al respecto de la participación de la inmunoglobulina A en la infección grave causada por el virus SARS-CoV-2.

## **CONCLUSIONES**

El presente estudio arroja que no existe asociación de la concentración de inmunoglobulinas en el lavado bronquial en los pacientes críticos con SARS-CoV-2 y su sobrevida.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang Bo Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in Chin 2019. N Engl J Med 2020; 382: 727-33.
2. Hu B, Guo H, Zhou P, Li Shi Z. Characteristics of SARS CoV2 and COVID 19. Nature Rev 2021; 19: 141-154.
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome- related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS- CoV-2. Nat. Microbiol 2020; 5: 536–544.
4. Wu, C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern. Med. 180, 934–943 (2020).
5. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report – 51 2020.[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)
6. Diario Oficial de la Federación Lunes 30 de marzo de 2020 Edición vespertina. Poder Ejecutivo Consejo De Salubridad General.
7. <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (consulta realizada el 19/mayo/2021).
8. <https://datos.gob.mx/busca/dataset/informacion-referente-a-casos-covid-19-en-mexico> (consulta realizada el 19/mayo/2021)
9. Liu, Y. et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. Eur. Respir. J. 55, 2001112 (2020).
10. Tian, J. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol. 21, 893–903 (2020).

11. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim Ch, Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Resp Med* 2020; 8: 506-517.
12. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
14. Engels, N., & Wienands, J. (2018). Memory control by the B cell antigen receptor. *Immunological reviews*, 283(1), 150–160.
15. Reynolds, S. P., Edwards, J. H., Jones, K. P., & Davies, B. H. (1991). Immunoglobulin and antibody levels in bronchoalveolar lavage fluid from symptomatic and asymptomatic pigeon breeders. *Clinical and experimental immunology*, 86(2), 278–285.
16. Reynaga, E., Carrillo, J., Santos, J. R., Roure, S., Mateu, L., Paredes, R., Clotet, B., Izquierdo-Useros, N., & Pedro-Botet, M. L. (2021). Outcome of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia treated with high-dose immunoglobulin therapy in a prospective case series. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(4), 651–652.
17. Liu, J., Chen, Y., Li, R., Wu, Z., Xu, Q., Li, Z., Annane, D., Feng, H., Huang, S., Guo, J., Zhang, L., Ye, X., Zhu, W., Du, H., Liu, Y., Wang, T., Chen, L., Wen, Z., Teboul, J. L., & Chen, D. (2021). Intravenous immunoglobulin treatment for patients with severe COVID-19: a retrospective multi-center study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, S1198-743X(21)00234-2. Advance online publication.

18. Renegar, K. B., Small, P. A., Jr, Boykins, L. G., & Wright, P. F. (2004). Role of IgA versus IgG in the control of influenza viral infection in the murine respiratory tract. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 173(3), 1978–1986.
19. Tamura, S., & Kurata, T. (2004). Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa. *Japanese journal of infectious diseases*, 57(6), 236–247.
20. Burton D. R. (1990). Antibody: the flexible adaptor molecule. *Trends in biochemical sciences*, 15(2), 64–69.
21. Sterlin, D., Mathian, A., Miyara, M., Mohr, A., Anna, F., Claër, L., Quentric, P., Fadlallah, J., Devilliers, H., Ghillani, P., Gunn, C., Hockett, R., Mudumba, S., Guihot, A., Luyt, C. E., Mayaux, J., Beurton, A., Fourati, S., Bruel, T., Schwartz, O., ... Gorochov, G. (2021). IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Science translational medicine*, 13(577), eabd2223.
22. Wang, Z., Lorenzi, J., Muecksch, F., Finkin, S., Viant, C., Gaebler, C., Cipolla, M., Hoffmann, H. H., Oliveira, T. Y., Oren, D. A., Ramos, V., Nogueira, L., Michailidis, E., Robbiani, D. F., Gazumyan, A., Rice, C. M., Hatziioannou, T., Bieniasz, P. D., Caskey, M., & Nussenzweig, M. C. (2021). Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Science translational medicine*, 13(577), eabf1555.



## ANEXOS

### CRONOGRAMA

	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
<b>Concepción de la idea</b>	X								
<b>Revisión de la literatura</b>		X							
<b>Elaboración del protocolo</b>			X						
<b>Presentación al comité de investigación</b>				X	X				
<b>Recolección de datos</b>						X			
<b>Análisis de datos</b>							X		
<b>Redacción del escrito final</b>								X	X

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ASOCIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS EN EL LAVADO BRONQUIAL EN LOS PACIENTES CRÍTICOS CON SARS-COV-2 Y SU SOBREVIDA					
ID:	EXPEDIENTE:		Iniciales:		
Fecha de ingreso a hospital:			Fecha de ingreso a UCI:		
EDAD:			(1) Hombre	(2) Mujer	
Peso (Kg):	Estimado ( )	Medido ( )	Talla (cm):	Estimado ( )	Medido ( )
Comorbilidades (Charlson)					
Diabetes	Si (1)	No (0)	Hipertensión Arterial	Si (1)	No (0)
Complicación crónica de DM	Si (1)	No (0)	Dislipidemia	Si (1)	No (0)
Enfermedad arterial periférica	Si (1)	No (0)	Insuficiencia cardiaca IV	Si (1)	No (0)
Enfermedad vascular cerebral	Si (1)	No (0)	Cardiopatía isquémica /IAM	Si (1)	No (0)
Demencia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia renal crónica	Si (1)	No (0)
Epilepsia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia hepática aguda	Si (1)	No (0)
Enf. Tejido conectivo	Si (1)	No (0)	Cirrosis hepática	Si (1)	No (0)
Hipotiroidismo	Si (1)	No (0)	Lupus	Si (1)	No (0)
inmunosupresión	Si (1)	No (0)	infección VIH /SIDA	Si (1)	No (0)
RCP previo a ingreso	Si (1)	No (0)	Tumor sólido /metástasis.	Si (1)	No (0)
Linfoma	Si (1)	No (0)	Leucemia	Si (1)	No (0)
Enf. Respiratoria crónica	Si (1)	No (0)	Úlcera gastroduodenal	Si (1)	No (0)
Otra:					
Severidad de la enfermedad al ingreso a UCI					

APACHE II			SOFA		
Valores de laboratorio al ingreso a UCI					
Leucocitos totales		( ) No tiene	TP		( ) No tiene
Hemoglobina		( ) No tiene	TTP		( ) No tiene
Hematocrito		( ) No tiene	INR		( ) No tiene
Vol. corpuscular medio		( ) No tiene	Fibrinógeno		( ) No tiene
CMH		( ) No tiene	Dímero D		( ) No tiene
Ancho de distribución eritrocitaria		( ) No tiene	Creatinina sérica mg/dL		( ) No tiene
Plaquetas		( ) No tiene	Urea mg/dL		( ) No tiene
Volumen plaquetario medio		( ) No tiene	Glucosa mg/dL		( ) No tiene
Neutrófilos totales		( ) No tiene	Potasio mEq		( ) No tiene
Linfocitos totales		( ) No tiene	Sodio mEq		( ) No tiene
Monocitos totales		( ) No tiene	Bilirrubinas totales mg/dL		( ) No tiene
Eosinófilos totales		( ) No tiene	Ferritina		( ) No tiene
Basófilos totales		( ) No tiene	Procalcitonina		( ) No tiene
Lactato al ingreso		( ) No tiene	Proteína C Reactiva		( ) No tiene
Albúmina		( ) No tiene	IgG LBA		
IgM LBA			IgA LBA		

Condiciones agudas agredas.		
<b>Lesión renal aguda</b>	Si (1)	No (0)
<b>Estado de choque</b>	Si (1)	No (0)
<b>Ventilación mecánica</b>	Fecha Inicio	Fecha de término

<b>Condiciones de egreso</b>		
<b>Condición clínica de egreso de UCI</b>	Vivo (0)	Muerto (1)
Fecha de egreso:		
<b>Notas:</b>		

# HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



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

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	ASOCIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS EN EL LAVADO BRONQUIAL EN LOS PACIENTES CRÍTICOS CON SARS-COV-2 Y SU SOBREVIDA
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	Avenida Cuauhtémoc No. 330 Colonia Doctores Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México, 2020.
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Los pacientes graves con infección por el nuevo coronavirus 19 (2019-nCoV) progresaron rápidamente a insuficiencia respiratoria aguda, con requerimiento de ventilación mecánica y una mortalidad hospitalaria muy alta según los reportes de otros países. Aunado a la infección viral, los pacientes tienen una respuesta de inflamación a nivel pulmonar, manifestada por la producción de inmunoglobulinas que son proteínas que forman parte del sistema de defensa del organismo. La intención es buscar si existe asociación en la cantidad de estas inmunoglobulinas en las muestras de secreciones del pulmón y la sobrevivida de los pacientes.
Procedimientos:	A partir de muestras de flemas se tomaron para un protocolo de inflamación realizado previamente en el hospital se analizarán de manera retrospectiva los datos.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Establecer el pronóstico de la enfermedad con el resultado.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se le hará llegar los resultados en forma personalizada a cada uno de los pacientes en el estudio y/o a su representante legal.
Participación o retiro:	Los pacientes o representantes legales serán libres de decidir participar o no en el estudio, previa autorización de consentimiento informado.
Privacidad y confidencialidad:	No se darán a conocer nombres, resultados, ni personas a las que se le evaluó.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Retroalimentación, seguimiento y pautas para el diagnóstico y tratamiento de delirium que serán acciones favorables para la institución.

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

Investigador Responsable:

MENA LOPEZ JESUS, RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE LA ESPECIALIDAD MEDICINA CRÍTICA.  
Matrícula: 97371539 Teléfono: 5522646465 Correo [jesus\\_310ml@hotmail.com](mailto:jesus_310ml@hotmail.com)  
DRA. LAURA ROMERO GUTIERREZ  
MÉDICO TITULAR A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS  
Matrícula 99328158 Teléfono 5521046525 Correo electrónico [laurelesrg@gmail.com](mailto:laurelesrg@gmail.com)  
DR. LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO  
MÉDICO TITULAR A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS.  
Matrícula Teléfono 5536696082 Correo electrónico [lashmd@gmail.com](mailto:lashmd@gmail.com)

Colaboradores:

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

**JESUS MENA LOPEZ**

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**