



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-8 E IL-2 MEDIDOS AL INGRESO A
HOSPITALIZACIÓN CON EL TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA EN LOS
PACIENTES CRÍTICOS CON SARS COV2**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA
Zenia Irais Hernández Montez

ASESOR PRINCIPAL
DRA. ROMERO GUTIÉRREZ LAURA

ASESOR ASOCIADO
Dr. Salvador Calleja Alarcón



CIUDAD DE MÉXICO, Octubre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



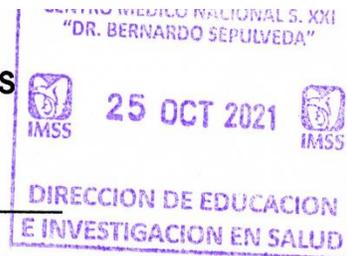
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

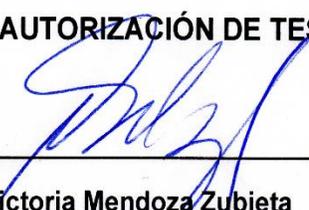
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS




Dra. Victoria Mendoza Zubieta

Jefa de la división de Educación en Salud

UMAЕ Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro
Médico Nacional Siglo XXI IMSS


Dr. Luis Alejandro Sánchez Hurtado

Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.

UMAЕ Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro
Médico Nacional Siglo XXI IMSS


Dra. Laura Romero Gutiérrez

Asesora de Tesis

Profesora titular del curso de Medicina Crítica UNAM

UMAЕ Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro
Médico Nacional Siglo XXI IMSS

N° de Registro R-2021-3601-168



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 CONIBIOÉTICA **CONIBIOÉTICA 09 CEI 023 2017081**

FECHA **Miércoles, 25 de agosto de 2021**

Mtra. Laura Romero Gutiérrez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-10 E IL-6 MEDIDOS AL INGRESO A HOSPITALIZACIÓN CON EL TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA EN LOS PACIENTES CRÍTICOS CON SARS COV 2** 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 **PROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3601-168

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 García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Ingeniería

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

INDICE

CARATULA.....	1
HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.....	2
HOJA DE DATOS.....	5
RESUMEN.....	7
MARCO TEORICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
OBJETIVOS.....	18
MATERIAL Y MÉTODO.....	20
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	21
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	22
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	23
ANÁLISIS ESTADISTICOS.....	24
DEFINICIÓN Y OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	25
ASPECTOS ÉTICOS.....	28
RESULTADOS.....	34
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIONES.....	46
BIBLIOGRAFÍA.....	47
ANEXOS.....	52

HOJA DE DATOS	
DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Hernández
Apellido materno	Montez
Nombre(s)	Zenia Irais
Teléfono	9511895532
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Medicina crítica
Número de cuenta	516211918
Correo electrónico	zeniamontez@yahoo.com.mx
DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido paterno	Romero
Apellido materno	Gutiérrez
Nombre(s)	Laura
Adscripción	Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Teléfono	56276900 Ext 21445- 21448
Correo electrónico	laurelesrg@gmail.com
Apellido paterno	Sánchez
Apellido materno	Hurtado
Nombre(s)	Luis Alejandro
Adscripción	Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Teléfono	56276900 Ext 21445 - 21448
Correo electrónico	lashmd@gmail.com
Apellido paterno	López
Apellido materno	Macías
Nombre(s)	Constantino III Roberto
Adscripción	Jefe de la Unidad médica en inmunnoquímica UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Teléfono	56276900 ext 21476
Correo electrónico	constantino@siminmunologia.mx
Apellido paterno	Calleja
Apellido materno	Alarcon
Nombre(s)	Salvador
Adscripción	Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Teléfono	56276900 Ext 21445- 21448
Correo electrónico	scallejadrumsh@hotmail.com
Datos de Tesis	
Título	ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-8 E IL-2 MEDIDOS AL INGRESO A HOSPITALIZACIÓN CON EL TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA EN LOS PACIENTES CRÍTICOS CON SARS COV2
Número de paginas	54
Año	2021
Número de registro	R-2021-3601-168

RESUMEN

Asociación de los niveles séricos de IL-8 e IL-2 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS COV2

OBJETIVO: Determinar la asociación de los niveles séricos de IL-8 e IL-2 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV2.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio observacional analítico retrospectivo de una cohorte de pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 y estado crítico con ventilación mecánica, a los cuales se les realizó determinación interleucinas IL 8 e IL 2 séricas al momento del ingreso a la unidad de cuidados intensivos COVID(UCI-COVID), en el periodo de abril 2020 a noviembre de 2020. Se registrarán días de estancia, comorbilidades, laboratorios generales de ingreso, fecha de inicio y fecha de término de la ventilación mecánica y se evaluará finalmente la condición de egreso de terapia intensiva donde concluye el seguimiento del paciente. Se realizará estadística descriptiva, se compararán los grupos de acuerdo con la distribución de los datos y la asociación se realizará mediante la prueba de regresión logística. Se considerará un nivel de significancia de $p \leq 0.05$. utilizando el programa estadístico SPSS 24.0 para análisis estadístico

RESULTADOS: Se reunió un total de 30 pacientes; 56.6% en grupo de pacientes vivos y 43.3% en el grupo de muertos. La edad promedio fue de 63 años (50-71.25),

de las comorbilidades la hipertensión arterial sistémica tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.09$) presente en el 72.2% de los pacientes.

De las condiciones relevantes al ingreso el 73.0% ($n=17$) con estado de choque, uso de vasopresores 16% ($n=16$), lesión renal 100% ($n=9$) y puntuación en escala APACHE fueron estadísticamente significativas en los pacientes fallecidos y los valores de IL-8 ($p=0.98$), IL-6 ($p= 0.7$) no tuvieron significancia para la duración de ventilación mecánica.

CONCLUSIONES: Los valores reportados de citocinas IL-8, IL-6. FNT-a no representan significancia estadística en cuanto a los días de ventilación mecánica, mortalidad y estancia en UCI, pacientes con >10 días de ventilación mecánica tienen mayor mortalidad.

Palabras clave: Infección SARS CoV2, citocinas, ventilación mecánica.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es ocasionada por el virus SARS-CoV-2, 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, están ampliamente distribuidos entre los humanos y otras especies animales, como mamíferos y aves, causando diferentes manifestaciones como enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y alteraciones neurológicas. (1, 2). Algunos de estos virus, 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).

En diciembre del 2019, se realizaron reportes en China de un brote de cuadros de neumonía de etiología desconocida en el mercado de Wuhan, provincia de Hubein, China. El agente causal aislado fue un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV2, 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-CoV2 para el nuevo coronavirus como agente causa de la enfermedad COVID -19 (3, 4).

El brote actual por SARS-CoV2, 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-CoV2 , 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 CoV2 (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-CoV2, 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, las cuales pueden presentarse como sujetos asintomáticos o síntomas respiratorios, digestivos o de otra índole. La frecuencia de los pacientes asintomáticos a enfermedad leve a moderada es del 80-85% y los que presentan la manifestación más severa como es la enfermedad grave y el estado crítico tiene una frecuencia entre 5-7% (9-10).

Los pacientes que desarrollan la manifestación más severa representan una pequeña proporción de todos los casos, manifestándose como el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), con un alto impacto en la sobrevivencia de este grupo de pacientes. De acuerdo con las definiciones propuestas por la OMS y la CDC, los pacientes en estado crítico son aquellos que presentan dificultad respiratoria, estado de choque, disfunción o falla orgánica adicional a la pulmonar (11).

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA), 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 por minuto, saturación de oxígeno menor o igual a 93%, una relación PaO₂ / FiO₂ 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-CoV2, dentro de los que destaca, la edad, la presencia de comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, inmunosupresión entre otras (10-13).

Se ha demostrado que la estructura genómica del nuevo coronavirus contiene 15 proteínas no estructurales (NPS) las cuales están involucradas en la transcripción y replicación del genoma; cuatro proteínas estructurales, la membrana, la envoltura y la espiga (S); la proteína S es la que contiene los dominios de unión a receptor, fusión de membrana y dominio transmembrana los cuales son fundamentales para la interacción huésped-patógeno para lograr la liberación del ARN viral en el citoplasma para su replicación. En el ser humano la proteína S se une al receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) el cual se expresa en la superficie de órganos como el corazón, endotelio, hígado, riñón, pulmón y otros tejidos; de estos; las células alveolares tipo II incluyen 83% de las células presentadoras de

ACE 2. Al llevarse a cabo la unión se inicia una inflamación localizada, activación endotelial, daño tisular y liberación desordenada de citocinas (14).

Los pacientes que presentan SIRA, choque, lesión cardiovascular o disfunción multiorgánica es común que se acompañen de una respuesta inflamatoria sistémica.

En este contexto, las citocinas inflamatorias incrementan y resultan en un síndrome de liberación de citocinas (SRC), también conocido como tormenta de citocinas, que juega un papel fundamental en la gravedad de los síntomas clínicos del COVID-19 (15). Se observó que pacientes con SARS CoV2 hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) tenían niveles plasmáticos más altos de IL-2, IL-7, IL-10, factor de colonias estimulantes de granulocitos (GCSF), proteína inducible por interferón gamma (IP10), proteína quimio atrayente de monocitos (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP 1A) y TNF- α en comparación con los que no estaban en la UCI (16).

Algunos estudios indican el papel de la inmunidad innata en el desarrollo de la tormenta de citocinas y otros estudios introducen las citocinas del sistema inmunológico adaptativo como causa principal de la enfermedad. El sistema inmune innato ofrece la primera línea de defensa ante el patógeno extraño al expresar patrones moleculares asociados a patógenos, los cuales son reconocidos por receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo RIG-I (RLR) y los receptores tipo NOD (NLR), los TLR activan las vías del factor nuclear (NF) - κ B, factor regulador de IFN (IRF) 3 e IRF7. El NF- κ B aumenta la transcripción de TNF- α , IL-1 β e IL-6, lo que

desencadena aún más respuestas inflamatorias auxiliares T (Th) -1 y Th17 y la activación de NLR y RLR ensambla el inflamasoma (17).

La infección severa por SARS-CoV-2 conduce a una respuesta retardada al IFN tipo I, lo que resulta en una acumulación de neutrófilos y macrófagos, así como una mayor carga viral; demostrando que los niveles de IFN- α e ISG están asociados con la carga viral y la gravedad de la enfermedad (16).

En cuanto a la inmunidad adaptativa, el hallazgo más importante es que la hiperfunción de las células T CD4 + y CD8 + está asociada con la patogénesis de una infección extremadamente grave por SARS-CoV-2 y que estos disminuyen gradualmente con el aumento de la gravedad de la enfermedad, sin embargo ante de este suceso los linfocitos se encuentran en hiperfunción y migran de la sangre periférica al pulmón aumentando la activación de CD8+; si la activación de las células T CD8 + no puede eliminar el virus, las células T CD4 + se activarán para aumentar aún más las respuestas inmunitarias lo cual iniciara el síndrome de activación de macrófagos que conduce a la tormenta de citocinas (18).

La interleucina (IL) -2 es una de las citocinas más importantes del sistema inmunológico adaptativo, es una citocina pleiotrópica e induce la proliferación y diferenciación de células T pro y antiinflamatorias al receptor (IL-2R) (19). Algunos estudios han informado que los pacientes con COVID-19 grave tienen niveles plasmáticos más altos de IL-2 e IL-2R que los pacientes con formas no graves de la enfermedad (20).

Durante la activación inmunitaria, las células T expresan CD25 y su forma soluble (sCD25), al igual que IL-2R, las cuales se liberan en el torrente sanguíneo. En el estudio realizado por Hou H. et se demostró que el aumento de IL-2R y la linfopenia se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad. Además, la concentración de IL-2R se correlacionó positivamente con IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α , y se correlacionó negativamente con los linfocitos.

El índice desarrollado en el estudio entre IL-2R / linfocitos mostró una sensibilidad del 90 · 9% y una especificidad del 66 · 5% para diferenciar entre pacientes críticos y graves (21)

La IL-8 es una de las principales mediadoras de la respuesta inflamatoria en el sistema inmunológico innato, es conocida como factor quimiotáctico de neutrófilos, es producido por varias células como células epiteliales, macrófagos y células de músculo liso en las vías respiratorias.

Esta molécula induce la quimiotaxis de las células diana, principalmente neutrófilos y otros granulocitos, lo que hace que migren al sitio de infección. Se ha visto que pacientes con síntomas graves por COVID-19 van acompañados de niveles aumentados de citocinas inflamatorias como IL-2 e IL-8 al haber una promoción de hiperinflamación (15-20).

En un estudio retrospectivo realizado por Gong et al. se observó que los niveles de IL-8 en los pacientes estudiados fueron de <31 pg / mL, estableciendo tres grados de clasificación <31 pg / mL, 31-62 pg / mL y > 62 pg / mL, en el estudio se demostró que todos los niveles de IL-8 en pacientes leves y graves estaban dentro del rango

de referencia (<62 pg / mL), y existían diferencias significativas entre pacientes críticos y graves o grupo crítico y leve, concluyendo que los pacientes con IL-8 > 62 pg / mL, necesitaban más atención para evitar la progresión de la enfermedad (22).

La asociación de la duración de la enfermedad de COVID-19 con sIL-2R α e IL-8 nos proporciona apoyo para la creación de terapias dirigidas a las vías de unión de IL-2 e IL-8 (23).

Las manifestaciones clínicas de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 son variables, desde asintomáticos, pasando por síntomas leves de resfriado (como fiebre y tos), hasta neumonía grave y muerte. El período de incubación y la gravedad de los síntomas pueden estar asociados con la edad y la condición física; el estudio de biomarcadores para predecir la gravedad del COVID-19 se ha vuelto de suma importancia dada su implicación clínica y terapéutica. (24)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por SARS-CoV2 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-CoV2, 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.

La respuesta inflamatoria está integrada por elementos celulares y humorales, los cuales van entrelazados para inducir la activación, la amplificación, el mantenimiento y en su momento la limitación de esta. La capacidad de sobrevivencia de los seres vivos depende en gran medida de la respuesta inmune que se genera ante un insulto o proceso infeccioso activo, como ocurre en el caso de la infección por SARS-CoV2, en donde las concentraciones séricas de inmunoglobulinas pueden jugar un papel muy importante.

Nuestra unidad hospitalaria tuvo un importante número de pacientes en estado crítico con infección por SARS-CoV2 y ventilación mecánica, a los cuales se les tomó como parte de un protocolo previo, la determinación de citocinas proinflamatorias, por lo que deseamos explorar si existe asociación entre las concentraciones de estas citocinas y la duración de la ventilación mecánica en los pacientes con infección con SARS-CoV2 grave.

JUSTIFICACIÓN

La infección por SARS-CoV2 es un problema de salud muy relevante en la actualidad, ya que representa la condición sanitaria más importante de la última década, generando un gran número de casos, con una mortalidad importante, con un impacto no solo sanitario, sino económico y social. Hasta el 5-10% de los casos evolucionan 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.

Una de las características de la infección por SARS-CoV2 es la respuesta inflamatoria humoral y celular que presentan este grupo de pacientes.

Una respuesta inflamatoria descontrolada o agresiva puede favorecer el desarrollo de fallas orgánicas o alteraciones funcionales que se pueden traducir en una mayor necesidad de soporte orgánico en terapia intensiva y en consecuencia en una mayor duración de la ventilación mecánica. A partir de esta conjetura, nosotros decidimos determinar si existe una asociación entre la concentración inicial de las citocinas y la duración de la ventilación mecánica.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación de los niveles séricos de IL-8 e IL-2 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV2?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la asociación de los niveles séricos de IL-8 e IL-2 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir los aspectos sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov2 en la unidad de cuidados intensivos en los que se determinaron citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.
- Establecer la concentración de las citocinas IL 2 e IL 8 de los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV2 y ventilación mecánica al ingreso a UCI.
- Determinar la duración de la ventilación mecánica en los pacientes con neumonía grave por SARS CoV2 en UCI.
- Determinar la sobrevida en UCI de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov2 en la unidad de cuidados intensivos en los que se determinaron citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.

- Evaluar las variables potencialmente confusoras que pueden modificar la duración de la ventilación mecánica en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov2 en la unidad de cuidados intensivos en los que se determinaron citocinas proinflamatorias IL 2 e IL 8 al ingreso a UCI.

MATERIAL 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.

Diseño

Retrospectivo

1. Área de estudio:

Clínica

5. Control de las variables

Observacional

2. Fuente de datos:

Primaria

6. Fin o propósito

Analítico

3. Recolección de la información:

Retrospectivo

7. Tipo de estudio

Retrospectivo

4. Medición del fenómeno en el tiempo

8. Tiempo

De abril del 2020 a noviembre del 2020

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio por el tipo de intervención observacional, por el momento en que se obtuvieron los resultados fue retrospectivo de una cohorte de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio, ingresados al servicio 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 las citocinas proinflamatorias a partir de la base de datos de un protocolo de inflamación previamente autorizado. Con respecto a los aspectos clínicos, se registraron a partir del expediente clínico y electrónico de cada paciente. Se registraron fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso a hospital, fecha de ingreso a terapia intensiva, las variables demográficas, comorbilidades. Se registraron la presencia de estado de choque, necesidad de ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal al ingreso a UCI. Se registraron las fechas de inicio y término de ventilación mecánica, así como la necesidad de traqueostomía.

Finalmente se registraron la fecha de egreso de terapia intensiva y la condición clínica en la que egresan, siendo este el punto donde concluye el seguimiento de los pacientes. La cuantificación de citocinas séricas, se realizó mediante inmunoensayos múltiples basados en perlas, se cuantificarán citocinas en suero humano por citometría de flujo, Citocinas, IL-2, IL-6, TNF- α IL-17A, IL-4, IL-10, IFN- α .

CRITERIOS DE SELECCIÓN

a. Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS-Cov2

b. Exclusión:

- Pacientes que no tengan medición completa de citocinas 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.

MUESTRA

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con neumonía por SARS-Cov2 ingresados al Hospital “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” que se realizó determinación de citocinas IL 2 e IL 8 al ingreso a UCI en el periodo comprendido de abril del 2020 a noviembre del 2020

Tamaño de la muestra

Por conveniencia

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 citocinas proinflamatorias.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleo estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables nominales y/o categóricas se expresaron como porcentajes. Las variables continuas se expresaron como promedio \pm desviación estándar para los datos paramétricos y como medianas con rango intercuartilar (RIC) para los no paramétricos. Se determinó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof. 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^2 para comparar las variables categóricas. Para comparar las proporciones entre los grupos se utilizó Chi^2 o exacta de Fisher dependiendo el caso. 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 Y OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
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	Cuantiitativa	días
IL-8	Cantidad de la citocina IL-8 detectable en el suero	Cuantificación del analito mediante inmunoensayo con una curva de referencia de concentración conocida	Independiente	Cuantitativa	pg/mL
IL-2	Cantidad de la citocina IL-2 detectable en el suero	Cuantificación del analito mediante inmunoensayo con una curva de referencia de concentración conocida	Independiente	Cuantitativa	pg/mL

VARIABLES SECUNDARIAS Y CONFUSORAS.

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 uresis	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 uresis	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.
Condición clínica de egreso	Estado clínico de egreso de la terapia intensiva	Estado clínico de egreso de la terapia intensiva	Dependiente	Cualitativa	Vivo, muerto

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó con la previa aprobación del Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN Siglo XXI en el área de terapia intensiva; con datos obtenidos durante el periodo de abril 2020 a junio 2020.

Desde el inicio de la pandemia secundaria a infección por SARS COV 2 asociándose a un aumento rápido de casos acumulado y a una alta mortalidad se volvió objetivo de la comunidad científica el encontrar un tratamiento dirigido a la enfermedad al igual que el desarrollo de escalas y marcadores pronósticos que logran una predicción de la evolución de esta. En este estudio consideramos que de encontrarse una asociación entre los niveles de marcadores inflamatorios como lo son las interleucinas con el tiempo de ventilación mecánica de los pacientes evaluados podrían ayudar a predecir la evolución de la enfermedad y desarrollar a futuro una diana terapéutica específica teniendo como objetivo final disminuir la morbi-mortalidad de estos pacientes.

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. ¹⁶

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. ¹⁷

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, debido a que es un estudio retrospectivo es un estudio sin riesgo.
- 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.

- Y conforme al 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.

18

Dado que se trata de un estudio de carácter retrospectivo clasificado según el artículo 17 como un estudio sin riesgo, no se requiere de consentimiento informado.

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 predecibles, inherentes a la maniobra experimental. Además, establece que en todo protocolo se debe estimar su duración, por lo que es necesario que se anoten las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado para su desarrollo; la justificación para la realización de protocolos debe incluir la información y elementos técnicos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio, haciendo necesaria la investigación. ¹⁹

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. ²⁰

RESULTADOS

Se reunió un total de 30 pacientes de los cuales se observó un 56.6% en grupo de pacientes vivos y 43.3% en el grupo de muertos; del total de pacientes el 70% (21) fueron hombres y el 30% (9) mujeres, de estos el 66.7% de hombres fallecieron y el 44.4% de mujeres. La edad promedio fue de 63 años; observándose en los pacientes que fallecieron una edad promedio de 67 años contra 53.5 años de los pacientes vivos, resultando en una diferencia significativa ($p=0.009$), comorbilidades como la Diabetes Mellitus observada en el 55.6% de los pacientes muertos no representaron diferencia significativa; no así la presencia de hipertensión arterial sistémica la cual tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.09$) al estar presente en el 72.2% (13) de los pacientes que fallecieron; el resto de las variables no tiene significancia estadística como se aprecia en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de sujetos analizados				
	Todos	Vivos	Muertos	p
n (%)	30	17 (56.67)	13 (43.33)	
Sexo				
Hombre n (%)	21	7 (33.3)	14 (66.7)	0.25*
mujeres n (%)	9	5 (55.6)	4 (44.4)	
Edad (años)	63 (50-71.25)	53.5 (39.0-62.5)	67 (60.0-73.0)	0.009°
Peso (Kg)	82.5 (75.5-96.2)	90.5 (75-105)	81 (77-90)	0.31°
Talla (cm)	162.5 (152.75-170.0)	164 (155.5-170.5)	162 (152-170)	0.88°
IMC	29.87 (26.58-36.29)	34.02 (27.65-36.27)	28.54 (26.51-36.05)	0.49°
HAS n (%)	18 (60)	5 (27.8)	13 (72.2)	0.09*
Diabetes mellitus n (%)	9 (30)	4 (44.4)	5 (55.6)	0.75+
Cardiopatía isquémica n (%)	1 (3.3)	0	1 (100)	1+
Insuficiencia cardiaca crónica n (%)	1 (3.3)	1 (100)	0	0.21+
EPOC n (%)	3 (10)	0	3 (100)	0.25+
Dislipidemia	2 (6.7)	1 (50)	1 (50)	1+
Úlcera gastroduodenal	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4+
Hipotiroidismo	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4+

Insuficiencia renal crónica n (%)	1 (3.3)	0	1 (100)	1 ⁺
Inmunosupresión	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4 ⁺
RCP previo	1 (3.3)	0	1 (100)	1 ⁺
Tabaquismo activo n (%)	4 (13.3)	2 (50)	2 (50)	1 ⁺
índice de Charlson (puntaje)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.95 ⁺
Días de inicio de síntomas y acudir a Triage	8 (6-11)	7 (4-10)	8 (7-13)	0.11 [*]
Días de inicio de síntomas e ingreso a UCI	11 (8.75-13.25)	10.5 (8.5-11.5)	11.5 (9-16)	0.2 [°]

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

En la tabla 2 podemos observar que el uso de oxígeno, esteroide, y antibióticos prehospitalarios no tuvieron significancia estadística en cuanto a la evolución de los pacientes vivos con los fallecidos; con respecto al uso de vasopresor ($p=0.05$), la presencia de estado de choque ($p=0.005$) y la presencia de lesión renal ($p=0.005$) al ingreso estos si marcaron una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que fallecieron con respecto a los vivos. De las escalas pronosticas la que mostro tener significancia estadística al ingreso fue APACHE II ($p=0.04$) observándose mayor puntaje en los pacientes fallecidos, en cambio con puntaje SOFA no se observó una diferencia entre los pacientes vivos y muertos.

	Todos	Vivos	Muertos	p
n (%)	30	17	13	
Recibió tratamiento en casa n (%)	26 (86.7)	9 (34.6)	17 (65.4)	0.12 [*]
Uso de oxígeno prehospitalario n (%)	12 (40)	4 (33.3)	8 (66.7)	0.71 [*]
Uso de esteroide prehospitalario n (%)	13 (43.3)	5 (38.5)	8 (61.5)	0.88 [*]
Uso de antibióticos prehospitalarios n (%)	22 (73.3)	8 (36.4)	14 (63.6)	0.5 [*]
Uso de vasopresor al ingreso n (%)	23 (76.7)	7 (30.4)	16 (69.6)	0.05 [*]
Estado de choque al ingreso n (%)	23 (76.7)	6 (26.1)	17 (73.9)	0.005 [*]
Lesión renal al ingreso n (%)	9 (30)	0	9 (100)	0.004 [*]

Kirby inicial	83.5 (69.25-117.5)	89 (75-124.5)	78 (66-108)	0.51°
Peor Kirby a las 24 hrs	101 (76.75-143.75)	111.5 (80-166)	97 (75 -127)	0.32°
Puntaje de APACHE II	17 (11-19.5)	11 (7.5-18.5)	18 (16-21)	0.04°
Puntaje SOFA	7.5 (6-12)	7.5 (5.5-12.5)	8 (6-11)	0.94°
Coinfección bacteriana durante hospitalización n (%)	22 (73.3)	9 (40.9)	13 (59.1)	0.86*
Germen Aislado positivo n (%)	22 (73.3)	9 (40.9)	13 (59.1)	0.86*
Infección por Acinetobacter n (%)	15 (50)	7 (46.7)	8 (53.3)	0.45
Días de ventilación mecánica	11.5 (7-15)	10.5 (6.5-14.5)	12 (9.5-15.5)	0.69°
PEEP más alto en 24 hrs iniciales	12 (10-12)	12 (11-12)	10.5 (10-12)	0.46°
FiO2 más alto en 24 hrs iniciales	70 (58.75-91.25)	80 (50-95)	62.5 (60-90)	0.75°
Éxito en la Extubación n (%)	11 (42.3)	11 (100)	0	0.000 1*
Realización de traqueostomía n (%)	4 (14.3)	3 (75)	1 (25)	0.28+
Días de estancia en UCI	12.5 (8-16)	13 (7.5-19.5)	18 (8.5-16)	0.82°

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.

De las características basales la de mayor significancia estadística fue el valor de creatinina al ingreso ($p= 0.002$), otras variables significativas fueron urea ($p=0.002$), BUN ($p=0.02$), el valor de leucocitos se observó en pacientes fallecidos entre un valor de 15-51 siendo significativamente estadístico con un valor $p=0.06$; de igual forma el valor de neutrófilos tuvo un valor significativamente estadístico $p=0.06$ y monocitos ($p= 0.085$); otra de las características basales importante con significancia estadística fue la presencia de procalcitonina teniendo un mayor valor en los pacientes fallecidos ($p=0.04$); esto se observa en la tabla 3.

Tabla 3. Características basales de laboratorio de sujetos analizados				
	Todos	vivos	muestrados	p
n (%)	30	17	13	
Glucosa (mg/dL)	140 (12.25-212.75)	136 (127-200)	180 (116-245)	0.27°
Urea (mg/dL)	51.2 (40.15-64.72)	40.7 (27.8-51)	64 (49.2-77)	0.02°
Creatinina (mg/dL)	0.89 (0.75-1.17)	0.74 (0.58-0.79)	1.01 (0.89-1.39)	0.002°
BUN (mg/dL)	26 (19-33.5)	19 (13-26)	30 (20.9-36)	0.02*
Bilirrubina total (mg/dL)	0.59 (0.36-0.92)	0.50 (0.40-0.83)	0.60 (0.30-0.76)	0.88°
Albúmina (mg/dL)	2.8 (2.6-3.2)	2.8 (2.6-3.4)	2.8 (2.6-3.1)	0.57°
LDH (mg/dL)	508.5 (359.25-660.75)	392 (351-711)	541 (362-705)	0.41°
Triglicéridos (mg/dL)	220 (178-273.5)	265 (148-302)	212 (173-278)	0.81°
Colesterol (mg/dL)	167 (147-186.5)	186 (155-246)	160 (119-175)	0.09°
Sodio mEq/L	140.5 (136.75-143)	141 (137-143)	139 (135-143)	0.27°
Potasio mEq/L	4.6 (4.17-5.1)	4.5 (3.9-4.7)	4.9 (4.1-5.8)	0.1°
Cloro mEq/L	105 (102-108)	105 (102-108)	105 (102-110)	0.75°
Leucocitos (10 ³ /L)	14.62 (9.40-19.05)	10.70 (7.01-17.33)	15.51 (11.55-27.37)	0.06°
Hemoglobina (g/dL)	15 (13.5-17.3)	14.6 (12.7-17.3)	15.15 (13.6-17.4)	0.37°
Hematocrito (%)	46.25 (41.57-52)	45.3 (37.9-52)	46.5 (41.6-53.5)	0.49°
VCM (fL)	91.10 (86.55-94.80)	90 (86.6-94.3)	91.1 (89.8-97.7)	0.57°
HCM (pg)	29.95 (29.15-30.95)	29 (27.8-30.4)	30.7 (29.6-31.9)	0.04°
CMHC (g/dL)	32.9 (31.95-33.92)	32.7 (31.7-33.5)	32.8 (32.1-33.9)	0.27°
Plaquetas (10 ⁹ /μL)	308 (228-415.25)	312 (225-492)	298 (219-405)	0.49°
RDW (%)	13.5 (12.97-14.05)	13.7 (13-14.2)	13.5 (13.1-14.2)	0.92°
VPM (fl)	10.45 (10-11)	10.7 (10-11)	10.4 (10-11)	0.98*
Neutrófilos (103/μL)	13.40 (8.33-17.32)	9.7 (5.58-15.31)	14.43 (10.26-23.57)	0.06°
Linfocitos (103/μL)	0.69 (0.42-0.93)	0.60 (0.41-0.90)	0.75 (0.42-1.0)	0.95°
Monocitos (103/μL)	0.39 (0.29-0.81)	0.33 (0.29-0.78)	0.43 (0.29-0.78)	0.085°
INR	1.15 (1.12-1.25)	1.14 (1.08-1.15)	1.21 (1.15-1.27)	0.04°
Dímero D (μg/mL)	1.76 (0.98-3.50)	1.82 (1.01-11.93)	1.56 (0.63-3.1)	0.46°
Fibrinógeno (mg/dL)	722.5 (572.5-819.75)	724 (565-894)	721 (603-828)	0.82°
TTP (segundos)	28.90 (25.75-31.95)	28.8 (23.9-32.5)	29 (27.5-32.1)	0.69°
TP (segundos)	15.05 (13.97-16.30)	14.8 (13.2-16.5)	15.7 (15-16.3)	0.25°

Ferritina (ng/mL)	1044 (604.85-1383.5)	790 (638.85-1719.5)	1080 (552.4-1335)	0.63°
Procalcitonina	0.27 (0.13-0.70)	0.16 (0.1-0.23)	0.4 (0.28-0.79)	0.004°
Proteína C reactiva (mg/L)	8.46 (2.78-15.40)	3.54 (2.17-8.46)	13.89 (5.13-15.40)	0.19°
pH peor valor 24 hrs iniciales	7.32 (7.25-7.38)	7.37 (7.30-7.39)	7.30 (7.25-7.35)	0.04°
PaO2 (mmHg) peor valor en 24 hrs iniciales	64.5 (56.5-72)	66 (58.2-71.15)	63.5 (57-72)	0.52°
PaCO2 (mmHg) peor valor 24 hrs iniciales	45.35 (42-53.65)	42.85 (41.5-48.9)	47.6 (42.0-57.8)	0.28°
Gradiente A-aO2 peor valor en 24 hrs iniciales	309.5 (260.95-380.75)	292.9 (249.5-359.0)	325.92 (261.6-410.0)	0.69°

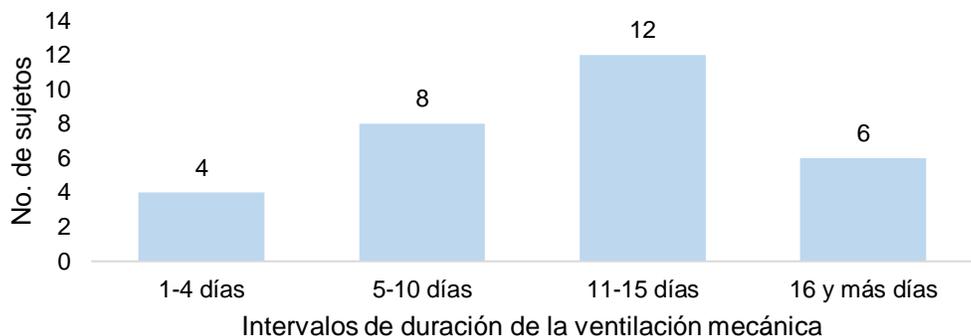
n: número; Kg kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, VCM: Volumen Corpuscular Medio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media, CMHC: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, RDW: Ancho de Distribución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

Ahora bien, se evaluó la diferencia de las características ventilatorias de acuerdo a los días de duración de ventilación mecánica encontrando: Aquellos pacientes con éxito a la extubación, menor porcentaje de coinfección bacteriana durante hospitalización con germen aislado positivo, menor infección por Acinetobacter y menor puntaje SOFA tienen menos días de ventilación mecánica, lo anterior fue estadísticamente significativo con $p < 0.05$. El resto de las variables como se aprecia en la tabla 4 no presentaron diferencias significativas.

Tabla 4 Características ventilatorias, severidad y coinfección de acuerdo con la duración de la ventilación mecánica en sujetos analizados.			
	< 10 días	> 10 días	p
Kirby inicial	87 (79-122)	78 (65-112)	0.61°
Peor Kirby a las 24 hrs	126.5 (81-202)	101 (70-123)	0.23°
PEEP más alto en 24 hrs iniciales	12 (11-12)	12 (10-12)	0.39°
FiO2 más alto en 24 hrs iniciales	80 (50-95)	67.5 (60-90)	0.65°
Éxito en la Extubación n (%)	6 (54.6)	5 (45.5)	0.07*
Realización de traqueostomía n (%)	1 (11.1)	3 (15.8)	1*
Coinfección bacteriana durante hospitalización n (%)	4 (18.2)	18 (81.8)	0.007*
Germen Aislado positivo n (%)	4 (18.2)	18 (81.8)	0.007*

Infección por Acinetobacter n (%)	2 (13.3)	13 (86.7)	0.05*
Puntaje de APACHE II	14.5 (6-22)	17 (12-19)	0.43°
Puntaje SOFA	6.5 (5-7)	10 (7-13)	0.06°

Figura 1. Distribución por días de ventilación mecánica de sujetos analizados.

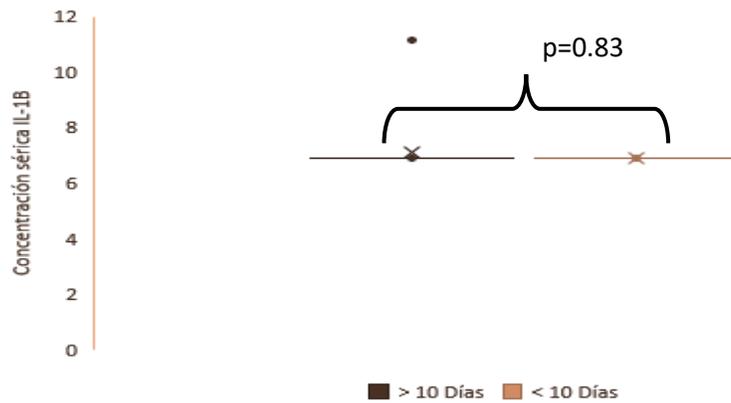


En la figura 1 se observa que la mayor parte de los pacientes tuvieron entre 11 a 15 días de ventilación mecánica y solo 4 de ellos tuvieron de 1 a 4 días.

Con respecto a la comparación de concentraciones séricas de citocinas entre grupos (con menos de 10 días y mas de 10 días de ventilación mecánica) ninguna tuvo una diferencia significativamente estadística, tabla 5 figura 2.

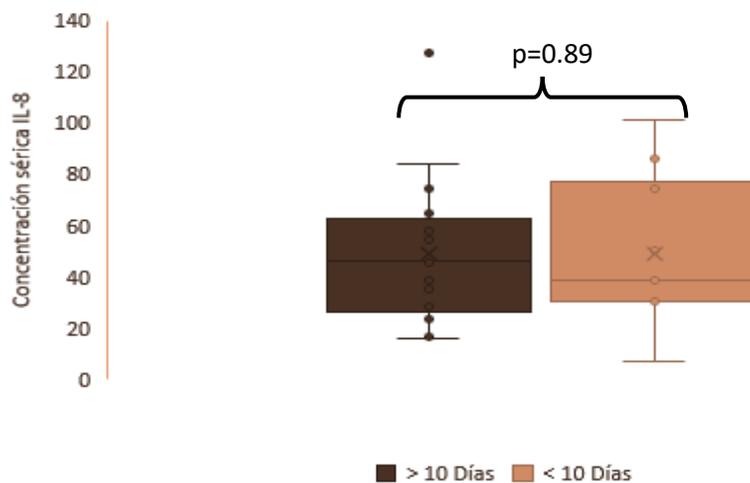
Tabla 5. Comparación de concentraciones séricas de citocinas en sujetos analizados por duración de la ventilación mecánica en UCI			
	< 10 días	≥10 días	p
n (%)	10	19	
IL8	44.50 (34.86-80.6)	46.25 (28.16-58.03)	0.98°
IL-1B	6.9 (6.9-6.9)	6.9 (6.9)	0.84+
IL6	112.98 (70.53-202.66)	63.26 (13.89-156.92)	0.7°
IL10	23.28 (5.87-34.82)	20.01 (9.11-26.18)	0.88°
TNF-a	3.32 (3.32-3.32)	3.32 (3.32-3.32)	1+
IL: Interleucina; TNF Factor de necrosis tumoral; UCI Unidad de Cuidados Intensivos			

Comparación de IL-1B y duración de la ventilación mecánica

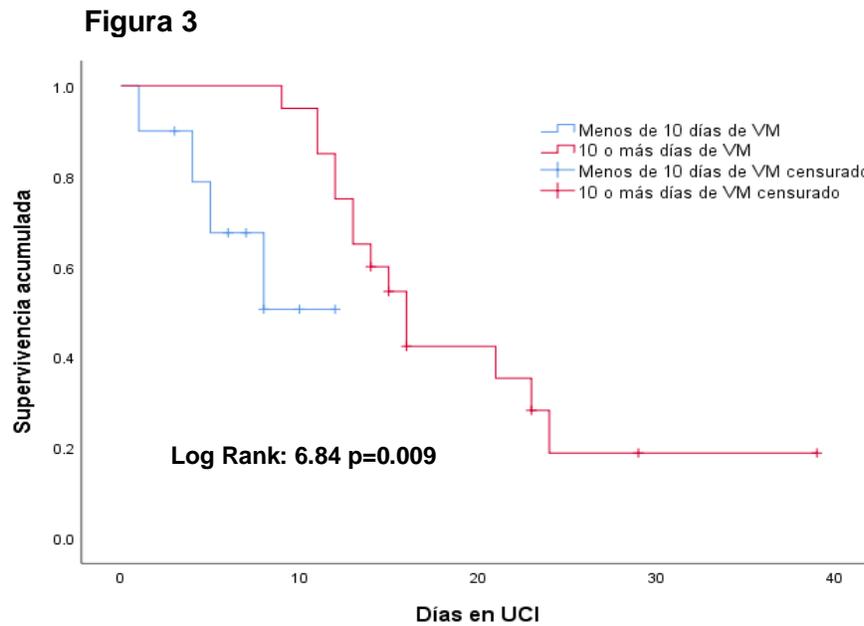


En este grafico de bigotes podemos observar como los valores de IL-8 tienen muy poca dispersión entre los pacientes con ventilación mecánica menor a 10 días, sin lograr una diferencia significativa al compararse con los pacientes que tienen mas de 10 días de ventilación mecánica.

Comparación de IL-8 y duración de la ventilación mecánica



En el análisis de supervivencia observado en la curva de Kaplan Meier (figura 3) se identifica que los pacientes con menos de 10 días de ventilación mecánica tuvieron mayor supervivencia que aquellos con más de 10 días.



DISCUSION

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la asociación de los niveles séricos de IL 8 e IL medidos al ingreso a hospitalización con los días de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS COV 2, sus aspectos sociodemográficos, determinación de la sobrevida.

En el estudio se valoraron un total de 30 pacientes los cuales 66.7% pertenecieron al grupo de fallecidos (n=14) y 44% fueron mujeres (n=4) con una mediana de edad de 67 años; de las comorbilidades la hipertensión arterial sistémica fue la que tuvo mayor prevalencia con un ingreso a hospitalización de 11.5 días posterior a inicio de los síntomas esto es concordante con la literatura donde la mediana de edad de los ensayos es de 61 años con rangos de 52-68 años^{25, 26}.

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio se pudo observar que los pacientes fallecidos presentaron datos de lesión renal aguda siendo significativamente estadístico; esto se relaciona con diversos estudios como el de Cheng et al donde la enfermedad renal se asocio con muerte hospitalaria de paciente COVID-19; Pascual et²⁷ al en su estudio encontraron como marcadores dependientes de mortalidad la edad, urea, el recuento leucocitario, el dímero D, la relación neutrófilos totales/linfocitos totales y la procalcitonina; aunque en nuestro estudio solo tuvieron significancia estadística la edad los niveles de urea y procalcitonina; a pesar de esto en nuestro estudio si se observa un aumento de los otros parámetros en pacientes fallecidos en comparación de los pacientes vivos.

Álvarez- Maldonado²⁸ et al en su estudio realizado en el Hospital General de México reportó que pacientes con mayor puntaje de SOFA, mayores niveles de proteína C reactiva, con relación PaO₂/FiO₂ <100 al ingreso a UCI en los pacientes que fallecieron y mayores días de estancia intrahospitalaria, datos que concuerdan con nuestro estudio con diferencia en que el puntaje APACHE II tuvo significancia estadística en comparación a puntaje SOFA con una mediana de 18 puntos.

Durante el periodo analizado se observó que aquellos pacientes con estado de choque a su ingreso y uso de vasopresores presentaron mayor mortalidad 69.6% y 73.9% respectivamente y 9 de los 30 pacientes que al ingreso presentaban lesión renal fallecieron, esto es concordante con los estudios de reportados donde la lesión renal se asocio con mayor muerte hospitalaria.

Observamos que nuestros pacientes tienen resultados similares a los reportados por Ferrando C, et al.²⁹ dado que presentaron una mediana de índice de Kirby inicial de 78 (RIC 66-108) en los pacientes que fallecieron y de 89 (RIC 75-124.5) en los pacientes vivos, con requerimiento promedio de PEEP de 12 cmH₂O (RIC 10-12) y FiO₂ promedio de 70 % (RIC 58.75-91.25); como podemos observar la mayoría con índice de Kirby menor de 100 mmHg, requerimientos mayores del 50% de FiO₂ y PEEP mayor de 5 cmH₂O cumpliendo con datos de SIRA severo, aunque no hubo significancia estadística en cuanto a mortalidad, si observamos mayor días de estancia intrahospitalaria en los pacientes fallecidos con requerimientos más altos de ventilación e índice de Kirby menores.

En el estudio realizado por Gong et al. se reportó que los niveles de IL-8 fueron de <31 pg / mL, estableciendo tres grados de clasificación <31 pg/ml, 31-62 pg / mL y > 62 pg / mL, en el estudio se demostró que todos los niveles de IL-8 en pacientes leves y graves estaban dentro del rango de referencia (<62 pg / mL), comparando estos niveles con los obtenidos en nuestro estudio podemos observar que los pacientes con más de 10 días de estancia hospitalaria tenían una mediana de 46.25 pg/ml (RIC 28.16-58.03) sin llegar a clasificarse como graves según este estudio.

Como se destaca en diversos estudios múltiples citocinas proinflamatorias son fundamentales para el SDRA en pacientes con SARS-CoV-2, incluidas IL-6, IL-8 e IL-1 β , evidenciándose que la IL 6 es extremadamente crítica para una tormenta de citocinas¹⁶; siendo incluso casi 100 veces más altas en pacientes con síndrome de liberación de citocinas³⁰.

Leisman D³⁰; et al en su estudio reportaron una media combinada estimada para las concentraciones de IL-6 en pacientes con COVID-19 de 36,7 pg / ml (RIC 21,6-62,3 pg / ml) en nuestro estudio las concentraciones reportadas fueron de 63.26 (RIC 13.89-156.92) en pacientes con mas de 10 días de ventilación mecánica y de 112.98 (RIC 70.53-202.66) en pacientes con menos de 10 días de ventilación mecánica; estos niveles pueden ser secundarios dado que la mayoría de nuestros pacientes cumplían con definición clínica de enfermedad por COVID crítica y presencia de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Estos resultados son de importancia dado que actualmente se sigue estudiando la administración de antagonistas de IL-6 como medida terapéutica para la enfermedad sin embargo aun no se reporta mejoría en la mortalidad con su administración en pacientes con enfermedad crítica y ventilación mecánica invasiva.

En cuanto a niveles de TNF-a los niveles de nuestro estudio son muy similares a los reportados en las revisiones siendo inferiores a 10 pg/ml con valores de 3.32 en ambos grupos.

De acorde a los días de ventilación mecánica observamos que aquellos pacientes con menos de 10 días presentan menor mortalidad que aquellos con más de 10 días un tiempo medio en lo reportado en la literatura que van de 8 a 12 días²⁴.

Nuestro estudio cuenta con diversas limitaciones, a pesar de que se desarrollo en un centro de referencia de pacientes con COVID-19 mas grandes de la región, uno de estas es el tamaño de la muestra, el que se halla realizado en una sola unidad de cuidados intensivos, y la falta de procesamiento de muestras por falta de insumos; por lo cual consideramos s e necesitan estudios adicionales con el procesamiento del resto de citocinas especialmente IL-2.

CONCLUSIÓN

La infección por SARS CoV2 sigue representando un reto mundial especialmente en su tratamiento; una de las características es la respuesta inflamatoria humoral y celular descontrolada que presentan este grupo de pacientes, a pesar de esto los valores reportados de citocinas no representan significancia estadística en cuanto a los días de ventilación mecánica, mortalidad y estancia en UCI.

Los pacientes con estancia en UCI con 10 días o menos tienen una menor mortalidad en comparación con los que tienen más de 10 días de estancia.

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. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report -51 SITUATION IN NUMBERS Total and New Cases in Last 24 Hours [Internet]. 2020 Mar. Available from: 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. ArcGIS Dashboards [Internet]. Arcgis.com. [citado el 8 de julio de 2021]. Disponible en:

<https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf>

6

8. Información referente a casos COVID-19 en México - datos.gob.mx/busca [Internet]. Gob.mx. [citado el 8 de julio de 2021]. Disponible en: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/informacion-referente-a-casos-covid-19-en-mexico>
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. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol.* 2021;93(1):275–99.
15. Bagheri-Hosseini Z, Ostad Ebrahimi H, Bahrehmand F, Taghipour G, Abbasifard M. The Relationship between Serum Levels of Interleukin-2 and IL-8 with Circulating microRNA-10b in Patients with COVID-19. *Iran J Immunol.* 2021; 18(1):65-73, doi: 10.22034/iji.2021.88780.1904
16. Tan Y, Tang F. SARS-CoV-2-mediated immune system activation and potential application in immunotherapy. *Med Res Rev.* 2021;41(2):1167–94.
17. Jensen S, Thomsen AR. Sensing of RNA viruses: a review of innate immune receptors involved in recognizing RNA virus invasion. *J Virol.* 2012 Mar;86(6):2900-10. doi: 10.1128/JVI.05738-11. Epub 2012 Jan 18
18. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight* [Internet]. 2020;5(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.137799>
19. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity.* 2020:102433
20. 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. *The lancet.* 2020;395(10223):497-506.

21. Hou, H., Zhang, B., Huang, H., Luo, Y., Wu, S., Tang, G., Liu, W., Mao, L., Mao, L., Wang, F. and Sun, Z. (2020), Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clin Exp Immunol*, 201: 76-84. <https://doi.org/10.1111/cei.13450>
22. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia [Internet]. *bioRxiv*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.25.20025643>
23. Ma A, Zhang L, Ye X, Chen J, Yu J, Zhuang L, et al. High levels of circulating IL-8 and soluble IL-2R are associated with prolonged illness in patients with severe COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:626235.
24. Li X, Liu Y, Li J, Sun L, Yang J, Xu F, et al. Immune characteristics distinguish patients with severe disease associated with SARS-CoV-2. *Immunol Res*. 2020;68(6):398–404.
25. Rishi R, Sokratis A, Mark M, Pattekar A, Kuthuru O, Gouma S; et al; Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals after mRNA vaccination, *Science Immunology*, 6, 58, (2021)./doi/10.1126/sciimmunol.abi6950.
26. Mathew, D., Giles, J. R., Baxter, A. E., Oldridge, D. A., Greenplate, A. R., Wu, J. E., Alanio, C., Kuri-Cervantes, Et al; Deep immune profiling of COVID-19 patients

- reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science Immunology*, 6, 58, (2021).doi/10.1126/sciimmunol.abi6950
27. Pascual Gómez, N. F., Monge Lobo, I., Granero Cremades, I., Figuerola Tejerina, A., Ramasco Rueda, F., von Wernitz Teleki, A., Arrabal Campos, F. M., & Sanz de Benito, M. A. (2020). Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 33(4), 267–273.
28. Álvarez-Maldonado P, Hernández-Ríos G, Ambríz-Mondragón JC, Gordillo-Mena JA, Morales-Serrano DF, Reding-Bernal A, et al. Características y mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19 y ventilación mecánica. *Gac Med Mex*. 2021;157(1):103–7.
29. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2200–11.
30. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233–44

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Asociación de los niveles séricos de IL-8 e IL-2 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV2					
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 cronica de DM	Si (1)	No (0)	Dislipidemia	Si (1)	No (0)
Enfermedad arterial periferica	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
Hematócrito		() No tiene	INR		() No tiene
Vol corpuscular medio		() No tiene	Fibrinógeno		() No tiene
CMH		() No tiene	Dimero 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	IL-8		
			IL-2		

