



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE IL-1b, TNF, IL-8 e IL-6 ENTRE LOS ADULTOS MAYORES COMPARADO CON LOS JÓVENES EN LOS PACIENTES CRÍTICOS CON SARS CoV2 Y SU SOBREVIDA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA

ELIZABETH RUBI DURAN CASTAÑEDA.

ASESOR PRINCIPAL
M.C. LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO

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

CIUDAD DE MÉXICO, 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

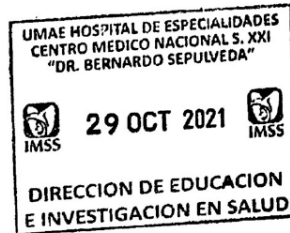
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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 RECOLECCIÓN DE FIRMAS



DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA



JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

LAURA ROMERO GUTIERREZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD



DOCTOR

LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO
JEFE DE SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA



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 CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CET 023 2017082**

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

M.C. Luis Alejandro Sanchez Hurtado

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación de las concentraciones de IL-1b, TNF, IL-8 e IL-6 entre los adultos mayores comparado con los jóvenes en los pacientes críticos con SARS CoV2 y su sobrevida** 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-167

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

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE GENERAL

1. Título	1
2. Hoja de autorización	2
3. Dictamen de aprobado.	3
4. Índice general	4
5. Resumen	7
6. Hoja de Datos.	
7. Marco teórico.	11
8. Planteamiento del problema	16
9. Justificación.	17
10. Pregunta de investigación	18
11. Objetivos	18
11.1 Objetivo general	18
11.2 Objetivos específicos	18
12. Metodología de la investigación	19
13. Aspectos financieros.	19
14. Universo de trabajo.	20
15. Criterios de selección	20
15.1 Criterios de inclusión	20
15.2 Criterios de exclusión	20
15.3 Criterios de eliminación	20
16. Población de estudio.	21
17. Análisis estadístico.	21
18. Operacionalización de las variables.	23
19. Aspectos éticos.	23

20. Resultados.	30
21. Discusión.	32
22. Conclusión.	33
23. Bibliografía.	
24. Anexos	39
25. Hoja de recolección de datos	42

RESUMEN

TÍTULO: Comparación de las concentraciones de IL-1b, TNF, IL-8 e IL-6 entre los adultos mayores comparado con los pacientes jóvenes en los pacientes críticos con SARS COV 2 y su sobrevida.

ANTECEDENTES: La infección por SARS CoV 2, es una emergencia sanitaria mundial declarada como pandemia por la OMS, con un impacto importante en la sobrevida de los pacientes que presentan un estado clínico grave. Se desconoce el papel de la concentración de las citocinas y si estas influyen en la evolución y sobrevida, de los grupos de jóvenes contra los adultos mayores críticos con infección por SARS CoV 2.

OBJETIVO: Comparar las concentraciones de IL-1b, TNF, IL-8 e IL-6 entre los adultos mayores comparado con los jóvenes en los pacientes críticos con SARS CoV 2 y su sobrevida.

MATERIAL 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, a los cuales se les realizó determinación de IL-1b, TNF, IL-8 e IL-6 al momento del ingreso a la unidad de cuidados intensivos COVID(UCI-COVID).

RESULTADOS: Al final de la recopilación de datos de los 30 pacientes incluidos en el estudio, nuestros resultados no mostraron diferencias en las concentraciones de IL 1B, IL 8 e IL 6, entre el grupo de jóvenes (menores de 65 años) y el grupo de adultos mayores (mayores de 65 años). Los resultados del estudio demostraron que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos analizados en cuanto a estado de choque al ingreso, días de ventilación mecánica y éxito de la extubación, siendo más favorables para el grupo menor de 65 años, sin embargo, no se asocian a la concentración de citocinas medidas.

CONCLUSIONES: Nuestros resultados no mostraron diferencias en las concentraciones de IL 1B, IL 8 e IL 6, entre el grupo de jóvenes (menores de 65 años) y el grupo de adultos mayores (mayores de 65 años) y estos no se asocian a la sobrevida de ambos grupos.

ABSTRACT.

TITLE: Comparison of IL-1b, TNF, IL-8 and IL-6 concentrations among older adults compared with young patients in critical patients with SARS VOC 2 and their survival.

BACKGROUND: SARS CoV 2 infection is a global health emergency declared a pandemic by the WHO, with a significant impact on the survival of patients with a serious clinical condition. The role of the concentration of cytokines and whether these influence the evolution and survival of groups of young people against critical older adults with SARS CoV 2 infection is unknown.

OBJECTIVE: To compare the concentrations of IL-1b, TNF, IL-8 and IL-6 among the elderly compared to the young in critical patients with SARS CoV 2 and their survival.

MATERIAL AND METHODS: a retrospective analysis of a cohort of patients admitted with a diagnosis of SARS-CoV 2 infection and critical condition with mechanical ventilation was carried out, in which a determination of IL-1b, TNF, IL-8 and IL-6 upon admission to the COVID intensive care unit (ICU-COVID).

RESULTS: At the end of the data collection of the 30 patients included in the study, our results did not show differences in the concentrations of IL 1B, IL 8 and IL 6, between the group of young people (under 65 years) and the group of older adults (over 65 years). The results of the study showed that there is a statistically significant difference between the two groups analyzed in terms of shock at admission, days of mechanical ventilation and extubation success, being more favorable for the group under 65 years of age, however, they are not associated with the measured cytokine concentration.

CONCLUSIONS: Our results did not show differences in the concentrations of IL 1B, IL 8 and IL 6, between the group of young people (under 65 years old) and the group of older adults (over 65 years old) and these are not associated with the survival of both groups.

HOJA DE DATOS

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Duran
Apellido materno	Castañeda
Nombre(s)	Elizabeth Rubi
Teléfono	5532533927
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Medicina Crítica
Número de cuenta	520235557.
Correo electrónico	rubiduranc@gmail.com
DATOS DEL ASESOR	
Apellido materno	Sánchez
Apellido paterno	Hurtado
Nombre(s)	Luis Alejandro
Adscripción	Médico titular de la Unidad de Cuidados Intensivos. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Teléfono	5536696082
Correo electrónico	lashmd@gmail.com .
Apellido materno	Romero
Apellido paterno	Gutiérrez
Nombre(s)	Laura
Adscripción	Médico titular de la Unidad de Cuidados Intensivos. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Teléfono	5521046525
Correo electrónico	laurelesrg@gmail.com

DATOS DE LA TESIS	
Título	Comparación de las concentraciones de IL-1b, TNF, IL-8 e IL-6 entre los adultos mayores comparado con los pacientes jóvenes en los pacientes críticos con SARS COV 2 y su sobrevida.
Número de páginas	46
Año	2021
Número de registro	R-2021-3601-167

MARCO TEÓRICO.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, para los países en desarrollo, se define como geriátrico a aquellos pacientes de 60 o más años de edad. (1) Actualmente cerca del 7% de la población mexicana tiene 60 años de edad o más. México ocupa el séptimo lugar entre los países con envejecimiento acelerado.(2)

La atención del paciente geriátrico en las unidades de cuidados intensivos en el mundo, ha ido en incremento, actualmente en países desarrollados llegan a representar hasta el 50% de todos los ingresos así como casi el 60% de todos los días de estancia en la UCI.(3)

Dentro de las características del paciente geriátrico enfermo se encuentra la pluripatología, la cronicidad, la incapacidad funcional y las presentaciones atípicas de las enfermedades comunes, lo que implica un reto en su atención médica así como pueden tener impacto en el pronóstico de estos pacientes. (4)

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. (5) El agente causal aislado fue un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV2, de material genético ARN, encasillado en el subgénero de los sarbecovirus y la familia de los Ortocoronavirinae (6). 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 causal de la enfermedad COVID -19 (7).

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. (8).

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 (9). 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 (COVID-19), la cual se mantiene vigente hasta la fecha (10).

A nivel mundial, se han reportado en la primera quincena de mayo del 2021, un total de 164 423 903 casos acumulados, con un total de 3 408 431 muertes por SARS CoV2 (11). 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 1 910 000 son personas recuperadas y 221 000 personas fallecidas por esta enfermedad (11).

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) (12).

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 (13). Este grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria progresiva, evolucionan 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 (14). 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 PaO₂ / FiO₂ menor de 300 mm Hg o la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax de más del 50% (15). 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 (16).

Dentro de las características del SARS CoV2, encontramos que es un virus con material genético de Ácido Ribonucleico (ARN), de cadena simple envuelto (17), 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 (17).

El virus se interioriza mediante las proteínas espiculadas 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 (17).

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 (16), 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 (17).

Ahora está bien establecido que los hombres tienen más manifestaciones graves de COVID-19 que incluyen hospitalización, ingreso en la UCI y mortalidad a corto plazo. Varios estudios demuestran un dominio masculino en poblaciones generales de UCI, donde los hombres constituyen aproximadamente el 60% de los pacientes (18)

Las personas mayores son las que tienen la mayor parte de la morbilidad y mortalidad se observó en individuos de edad avanzada. Según los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), el riesgo de hospitalización y muerte por COVID-19 es 2 veces mayor en el grupo de 30 a 39 años, 3 veces mayor en el grupo de edad de 40 a 49 años y 4 veces más veces mayor en el grupo de edad de 50 a 64 años en comparación con el grupo de edad de 18 a 29 años. Sigue sin estar claro qué impulsa la mayor susceptibilidad al COVID-19 en pacientes de mayor edad. (19).

Muchos factores tales como tormenta de citocinas, función alterada de las células T, coagulopatía, y la alteración metabólica se han asociado con la enfermedad. Sin embargo, estas conclusiones son derivadas principalmente de comparar diferentes grados de gravedad de la enfermedad, es decir, enfermedad leve frente a enfermedad grave, donde las personas más jóvenes son altamente casos leves mientras que la población mayor presenta la mayoría de los pacientes graves. (20)

Una multitud de factores, como la existencia de múltiples comorbilidades, pueden contribuir a la mortalidad en pacientes con edad avanzada. (20)

El papel de la inflamación y las citocinas inflamatorias en la mediación de la patogenia de COVID-19 sigue siendo controvertido. Si bien algunos estudios han informado que la tormenta es una posible causa de muerte en COVID-19. (20)

La respuesta inflamatoria se ha asociado con la severidad en COVID-19, sin embargo, los datos permanecen inconsistentes. Algunos de los estudios han demostrado que la regulación positiva de ciertas citocinas en la enfermedad grave, mientras que otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral α , IL-1 β y IL-12, no se elevan incluso en pacientes más graves. (21)

La respuesta puede ser esencial para promover la eliminación viral y resolución temprana de la inflamación. Aquí encontramos que los niveles de citocinas que incluyen IL-2, IL-4, IL-6, TNF α e IFN γ no cambiaron con la edad, donde solo IL-6 mostró una tendencia hacia un aumento en los sujetos mayores, sin embargo, no alcanzó significación estadística. (21)

Por el contrario, los niveles de IL-10 fueron significativamente elevados en la población de mayor edad en comparación a pacientes jóvenes.

La linfocitopenia se informa casi universalmente como un marcador de la gravedad de la enfermedad en donde tanto el agotamiento de CD4 + como de CD8+ se asocian con la gravedad de la enfermedad. Al mismo tiempo, se informan recuentos elevados de neutrófilos o monocitos en casos graves. La disminución de las células T CD8 + en sujetos mayores puede ser un factor que contribuye a la gravedad de la enfermedad. (21).

Espectro inmunológico de la infección por SARS COV 2.

Para comprender la inmunopatogénesis de COVID-19, es importante dilucidar qué se encuentra en la raíz de la inmunodeficiencia. La comprensión de estos eventos contribuiría al diseño de enfoques terapéuticos diferenciales, dependiendo de la etapa de la enfermedad, y a la delimitación de pronósticos y predicciones con biomarcadores. (22)

Un principio central es que una respuesta inmune protectora debe estar presente en pacientes con infecciones asintomáticas y leves, e incluso en algunos con infecciones moderadas que no progresan a una enfermedad grave. Esta respuesta debe ser capaz de inhibir la replicación viral y eliminación de las células infectadas del huésped con daño tisular mínimo y manifestaciones inflamatorias bajas. La respuesta adaptativa incluye la existencia de condiciones genéticas para la presentación de antígenos virales por HLA-I y II a células T CD8 y CD4, respectivamente.

En este contexto, Grifoni y col. (92), utilizando un enfoque bioinformático, identificó 241 epítomos candidatos para alelos HLA-II en SARS-CoV-2 y 628 para los alelos de clase I, que pueden estar ligados. (22)

También aumentan los niveles plasmáticos de citocinas y quimiocinas. en COVID-19, pero son más altos en infecciones graves e incluyen IL-2, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8 IL-10, IP10, MIP1A y TNF α . Los altos niveles de IL-6 plasmática se ha informado que constantemente se encuentran elevados en COVID-19 e incluso parece ser asociado a mal pronóstico y riesgo de muerte. Por lo tanto, la medición se ha propuesto como un buen biomarcador para monitorear estos pacientes. (22)

La IL-6 basal fue mayor en los casos más graves y se correlacionó con afectación pulmonar intersticial bilateral y temperatura corporal elevada, así como con otros marcadores séricos de inflamación aguda. De los 30 pacientes con enfermedad grave, 25 mejoraron clínicamente y mostraron una disminución significativa en los niveles de IL-6, mientras que estos niveles siguieron aumentado en tres pacientes con progresión de la enfermedad. (22) Coomes et al. (112) realizaron un metanálisis de 16 artículos, que incluían 10.798 pacientes chinos, con el fin de probar que los niveles de IL-6 se correlacionan con la gravedad de COVID-19 y la eficacia de tratamiento con tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6. (22)

Uno de los factores de riesgo más fuertemente asociado con casos graves y la muerte es la edad avanzada. Inmunosenescencia presente en los ancianos afecta la inmunidad innata, pero principalmente las respuestas adaptativas dependientes de células T. Además, la evidencia experimental sugiere que los ratones ancianos han aumentado niveles de citocinas proinflamatorias y que los macrófagos alveolares son refractarios a la activación por IFN- γ . Esto es el hallazgo relevante ya que la respuesta protectora que elimina el virus depende de las células CD8 citotóxicas y de las respuestas Th1, con IFN- γ jugando un papel importante en ambas respuestas, como se ha demostrado en SARS y MERS. (22)

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.

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 sobrevida 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 ha tenido un importante número de pacientes en estado crítico con infección por SARS-CoV2 y ventilación mecánica, a los cuales se les ha tomado 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 dependientes de la edad y la sobrevida de los pacientes con infección con SARS-CoV2 grave y ventilación mecánica.

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.

Una de las características de la infección por SARS-CoV 2 es la respuesta inflamatoria humoral y celular que presentan este grupo de pacientes.

No contamos con artículos que muestran las diferencias que existen de la expresión de citocinas entre adultos y adultos mayores y si estas diferencias tienen una determinante en el pronóstico y evolución de la enfermedad, sobretodo en pacientes que han desarrollado la forma grave de la enfermedad, los cuales tienen más probabilidades de fallecer por la enfermedad. Por lo que es importante el análisis de los datos de las muestras tomadas, además, de que los datos recolectados corresponden a población Mexicana.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en las concentraciones de IL-1b, TNF, IL-8 e IL-6 entre los adultos mayores y los pacientes jóvenes críticos con SARS CoV2 y su sobrevida?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL:

Comparar las concentraciones de IL-1b, TNF, IL-8 e IL-6 entre los adultos mayores y los pacientes jóvenes críticos con SARS CoV2 y su sobrevida.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir los aspectos sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.
- Establecer la concentración de IL-1b, TNF, IL-8 e IL-6 de los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV2 y ventilación mecánica al ingreso a UCI.
- Determinar la sobrevida en UCI de los pacientes adultos mayores y los pacientes jóvenes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.
- Comparar la evolución clínica del grupo de adultos jóvenes y adultos mayores, basados en las concentraciones de IL-1b, TNF, IL-8, IL-6.
- Comparar entre pacientes del mismo grupo de edad, su evolución clínica y desenlace final, basado en las concentraciones de IL-1b, TNF, IL-8, IL-6.
- Evaluar las variables potencialmente confusoras que pueden modificar la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.

METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

Lugar donde se desarrollará 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

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

ASPECTOS FINANCIEROS

RECURSOS FÍSICOS

El Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” y la unidad de cuidados intensivos cuenta con los equipos necesarios que se requieren para la realización de este proyecto.

RECURSOS

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.

MATERIALES

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

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con neumonía por SARS-Cov2 ingresados al Hospital “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.

1. Tamaño de la muestra

Por conveniencia

2. Técnica de muestreo.

Se realizó por muestreo simple y se consideraron todos los pacientes que ingresaron a cargo de la unidad de cuidados intensivos y que se les realizó la determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.

3. Criterios de selección

a. Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS-Cov2.
- Pacientes con neumonía por SARS-Cov2, con cuadro grave, que requirieron ventilación mecánica invasiva.
- Pacientes con neumonía por SARS-Cov2 a los cuales se les realizó determinación de IL-1b, TNF, IL-8, IL-6.

b. Exclusión:

- Pacientes a los que no se realizó determinación de citocinas proinflamatorias 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.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Por conveniencia

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

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 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 registró la fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso a hospital, fecha de ingreso a terapia intensiva, las variables demográficas, comorbilidades. Se registran 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 egresaron, 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 cuantificaron citocinas en suero humano por citometría de flujo, Citocinas, IL-2 , IL-6, TNF- α , IL-17A, IL-4, IL-10, IFN- α .

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de los datos 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 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 Chi² 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 de supervivencia mediante la construcción de las curvas de Kaplan Meier. En todos los casos, un valor de $p < 0.05$ será 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).

OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
IL-10	Cantidad de la citocina IL-10 detectable en el suero	Cuantificación del analito mediante inmunoensayo con una curva de referencia de concentración conocida	Independiente	Cuantitativa	pg/mL
IL-6	Cantidad de la citocina IL-6 detectable en el suero	Cuantificación del analito mediante inmunoensayo con una curva de referencia de concentración conocida	Independiente	Cuantitativa	pg/mL
FNT	Cantidad de la citocina detectable en suero	Cuantificación del analito mediante inmunoensayo con una curva de referencia de concentración conocida	pg/mL	Cuantitativa	pg/mL
VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Adulto mayor	Sujeto con edad igual o mayor a 65 años	Sujeto con edad igual o mayor a 65 años	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si / no

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 dicotómica	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 si 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 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. 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. TITULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPITULO 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 **riesgo mínimo**, debido a que es un estudio prospectivo en el que se emplean riesgo de datos a través de procedimientos comunes con exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

- 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

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.

RESULTADOS.

Se reunió un total de 30 sujetos durante el periodo establecido. No se eliminaron pacientes ya que se contaba con datos completos al momento del análisis.

Como se observa en la tabla 1, de las características basales demográficas y clínicas de los sujetos analizados, él fueron % hombres (n=21) y él % fueron mujeres (n=9).

De los hombres el 33.3% se encontraban vivos (n=7) y el 66.7% se encontraban muertos (n=14).

De las mujeres el 55.6% se encontraban vivas (n=5) y el 44.4% se encontraban muertos (n=4). La edad promedio de todos los sujetos fue de 63 años, para los sujetos vivos la edad promedio fue de 53.9 años y para los sujetos muertos fue de 67 años, con significancia estadística con una p 0.009.

De las comorbilidades de todos los sujetos el 60% tenía hipertensión arterial (n=18), de los sujetos vivos el 27.8% tenían hipertensión arterial (n=5). De los sujetos muertos 72.2% tenían hipertensión arterial (n=13), con una p significativa (p 0.09).

De todos los sujetos el 30% tenía diabetes mellitus (n=9), de los sujetos vivos el 44.4% tenían diabetes mellitus (n=4). De los sujetos muertos 55.6% tenían diabetes mellitus (n=5). El resto de las comorbilidades se observa en la tabla 1.

La mediana del inicio de los síntomas y acudir a triage en todos los sujetos fue de 8 días (6-11 días), de los sujetos vivos 7 días (4-10 días), de los sujetos muertos fue de 8 días (7-13 días).

La mediana del inicio de los síntomas y el ingreso a UCI en todos los sujetos fue de 11 días (8.75-13-25 días), de los sujetos vivos fue 10.5 días (8.5-11.5 días), de los sujetos muertos fue de 11.5 días (9-16 días).

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.

Como se observa en la tabla 2, de las características basales demográficas y clínicas de sujetos analizados por grupo de edad.

Se observa que de los sujetos, 17 tenían menos de 65 años y 13 más de 65 años, de los sujetos hombres, el 52.4% tenían menos de 65 años (n=11), y 47.6% tenían más de 65 años (n=10). De los sujetos mujeres, el 66.7% tenían menos de 65 años (n=6), y 33.3% tenían más de 65 años (n=3).

La edad promedio de los menores de 65 años fue 54 años (49-57.5 años) y de los mayores de 65 años fue 75.5 años (67-83.5 años).

De las comorbilidades de los sujetos menores de 65 años el 55.6% tenía hipertensión arterial (n=10), de los mayores de 65 años el 44.4% tenían hipertensión arterial (n=8).

De los sujetos menores de 65 años el 66.7% tenía diabetes mellitus (n=6), de los mayores de 65 años el 33.3% tenían diabetes mellitus (n=3).

La mediana del inicio de los síntomas y acudir a triage en todos los sujetos fue de 8 días (6-11 días), de los sujetos vivos 7 días (4-10 días), de los sujetos muertos fue de 8 días (7-13 días). La mediana del inicio de los síntomas y el ingreso a UCI en todos los sujetos fue de 11 días (8.75-13-25 días), de los sujetos vivos fue 10.5 días (8.5-11.5 días), de los sujetos muertos fue de 11.5 días (9-16.5 días).

Tabla 2. Características basales demográficas y clínicas de sujetos analizados por grupo de edad

	< 65 años	≥65 años	p
n (%)	17	13	
Sexo			
Hombre n (%)	11 (52.4)	10 (47.6)	0.47
mujeres n (%)	6 (66.7)	3 (33.3)	

Edad (años)	54 (49-57.5)	75.5 (67-83.5)	0.0001
Peso (Kg)	85 (74-110)	67.5 (55-77.5)	0.0001
Talla (cm)	160 (153-167.5)	155 (149.5-162.5)	0.3
IMC	35.45 (29.41-38.95)	26.71 (26.47-30.07)	0.005
Hipertensión arterial sistémica n (%)	10 (55.6)	8 (44.4)	0.88
Diabetes mellitus n (%)	6 (66.7)	3 (33.3)	0.69
Cardiopatía isquémica n (%)	0	1 (100)	0.43
Insuficiencia cardíaca crónica n (%)	0	1 (100)	0.43
EPOC n (%)	0	3 (100)	0.07
Dislipidemia n (%)	2 (100)	0	0.49
Úlcera gastroduodenal n (%)	0	1 (100)	0.43
hipotiroidismo n (%)	1 (100)	0	1
Insuficiencia renal crónica n (%)	1 (100)	0	1
Inmunosupresión n (%)	1 (100)	0	1
Tabaquismo activo n (%)	2 (50)	2(50)	1
índice de Charlson (puntaje)	1 (0.5-1)	1 (0.5-1.5)	0.51
Días de inicio de síntomas a Triage	7 (7-12)	8 (8-13)	0.71
Días de inicio de síntomas e ingreso a UCI	11 (10-14)	12.5 (9.5-16.5)	0.74

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.

Se observó que los menores de 65 años el 53.8% (n=14) recibió tratamiento en casa, de los mayores de 65 años el 46.2% (n=12) recibió tratamiento en casa.

A si como menores de 65 años el 55.6% (n=10) tuvo uso de vasopresor al ingreso y de los mayores de 65 años el 44.4% (n=8) tuvo uso de vasopresor al ingreso, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Se observó importancia estadística, con una p 0.07 en la diferencia entre los grupos con estado de choque, del grupo de menores de 65 años el 47.8% (n=11) tuvo estado de choque al ingreso y de los mayores de 65 años el 52.2% (n=12) tuvo estado de choque al ingreso.

De las escalas pronósticas no se observaron diferencias significativas, siendo en los menores de 65 años la mediana del APACHE II fue 13 (10.5-21) y de los mayores de 65 años fue 18 (17-19.5).

La mediana del SOFA fue 8 (6.5-14.5) y la de los mayores de 65 años fue 10 (6.5-12.5).

En la incidencia de coinfección bacteriana durante la hospitalización tampoco se observaron diferencias significativas, siendo para menores de 50 años del 50% (n=11) y de los mayores de 65 años fue 50% (n=11).

En cuanto la mediana de días de ventilación mecánica, se observaron diferencias significativas, para los menores de 65 años fue de 9 días (6-12) y de los mayores de 65 años fue de 14 días (11-16).

En los menores de 65 años la mediana del número de sujetos que fueron extubados con éxito fue del 90.9% (n=10) y de los mayores de 65 años fue del 9.1% (n=1), siendo el grupo de los jóvenes con mayor éxito a la extubación, con una p 0.003.

El resto de las características clínicas por grupo de edad se describen en la tabla 3.

Se realizó determinación de biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, niveles de ferritina, entre otros. En general no se observan diferencias estadísticas entre ambos grupos de edad. Las características de las diferencias en los exámenes de laboratorio de menores de 65 años a mayores de 65 años, se observan en la tabla 4.

Tabla 4. Características basales demográficas y clínicas de sujetos analizados por grupo de edad	< 65 años	≥65 años	p
n (%)	17	13	
Glucosa (mg/dL)	127 (112-163.5)	189.5 (134-267.5)	0.48
Urea (mg/dL)	55 (33.15-52)	54.45 (40.45-64.1)	0.86
Creatinina (mg/dL)	0.79 (0.56-1.2)	0.98 (0.83-1.12)	0.51
BUN (mg/dL)	21 (15.5-27)	25.45 (18.95-32)	0.98
Bilirrubina total (mg/dL)	0.49 (0.38-1.01)	0.48 (0.34-0.78)	0.17
Albúmina (mg/dL)	2.6 (2.6-3.0)	2.55 (1.95-3.0)	0.93
LDH (mg/dL)	580 (410-724)	448.5 (250.5-666)	1
Triglicéridos (mg/dL)	269 (246-376)	175 (137.5-191.5)	0.02
Colesterol (mg/dL)	187 (159-202)	163.5 (158.5-171)	0.35
Sodio mEq/L	140 (138-143)	137.5 (136-146.5)	0.16
Potasio mEq/L	4.5 (4.25-5.25)	4.1 (3.95-4.25)	0.93
Cloro mEq/L	108 (103.5-110)	105.5 (105-109.5)	0.71
Leucocitos (10 ³ /L)	14.01 (10.14-22.55)	12.46 (9.07-16.27)	0.32
Hemoglobina (g/dL)	15.15 (12.15-17.25)	15.2 (14.65-15.5)	0.21
Hematocrito (%)	50.2 (36.55-51.5)	45.4 (42.95-46.8)	0.07
VCM (fL)	92.7 (90.25-94.25)	90.90 (85.85-97.75)	0.93
HCM (pg)	29.6 (29.3-31.15)	31.7 (30.2-38.3)	0.24
CMHC (g/dL)	33 (32-33-7)	33.3 (32.5-34.75)	0.16
Plaquetas (10 ⁹ /μL)	263 (197-470.5)	224 (204.5-251)	0.51
RDW (%)	13.9 (13.05-14.9)	13.1 (12.8-13.15)	1
VPM (fl)	10 (9.75-10.40)	10.45 (10.05-11.15)	0.38
Neutrófilos (103/μL)	13.11 (9.36 -19.66)	11.18 (7.68-14.43)	0.32
Linfocitos (103/μL)	0.53 (0.41-0.86)	0.71 (0.45-1.03)	0.71
Monocitos (103/μL)	0.43 (0.31-1.06)	0.42 (0.32-0.65)	0.3
INR	1.21 (1.13-1.29)	1.11 (1.00-1.22)	0.83
Dímero D (μg/mL)	2.02 (0.78-7.36)	1.35 (1.13-4.83)	0.48
Fibrinógeno (mg/dL)	565 (499.5-724.5)	629.5 (483.5-688.5)	0.98
TTP (segundos)	30.5 (25.1-31)	32.5 (29.7-33.1)}	0.1
TP (segundos)	15.7 (14-16.8)	14.65 (13.35-16)	1
Ferritina (ng/mL)	790.1 (323.45-1719.5)	1248.5 (1134.5-1328.5)	0.91
Procalcitonina	0.33 (0.18-0.38)	0.18 (0.09-2.56)	12

Proteína C reactiva (mg/L)	13.58 (4.59-14.21)	6.8 (2.33-34.31)	0.97
pH peor valor 24 hrs iniciales	7.29 (7.25-7.35)	7.34 (7.32-7.37)	0.54
PaO2 (mmHg) peor valor en 24 hrs iniciales	67 (61.45-74.7)	64 (52.5-66.1)	0.86
PaCO2 (mmHg) peor valor 24 hrs iniciales	51 (42.1-57.1)	47.6 (36.5-55.5)	0.81
Gradiente A-aO2 peor valor en 24 hrs iniciales	272 (214.17-369.42)	410.5 (288.5-488)	0.77

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.

Finalmente se realizó un análisis estadístico de la comparación de las concentraciones séricas de citocinas en los sujetos analizados por grupo de edad, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos que puedan explicar el curso clínico de los pacientes, como se puede observar en la tabla 5.

Se reporta la mediana de los niveles de IL 8 en pacientes menores de 65 años de 58.03 (33.48-74.44) y para los mayores de 65 años de 42.24 (37.05-86.53), para los niveles de IL 1B la mediana para menores de 65 años fue de 6.9 (6.9-6.9) y para los mayores de 65 años fue de 6.9 (6.9-6.9), para los niveles de IL 6 fue de 112.98 (68.6-153.66) y para mayores de 65 años fue de 57.54 (11.93-198.6). De la IL 10 para menores de 65 años fue de 21.47 (17.04-28.24) y para el otro grupo de 11.81 (7.34-44.03). En cuanto al TNF a tampoco se encontraron diferencias

significativas siendo la mediana para menores de 65 años de 3.32 (3.32-3.32) y para los mayores de 65 años de 3.32 (3.32-3.32).

Tabla 5. Comparación de concentraciones séricas de citocinas en sujetos analizados por grupo de edad al ingreso a UCI

	< 65 años	≥65 años	p
n (%)	17	13	
IL8	58.03 (33.48-74.44)	42.24 (37.05-86.53)	0.96
IL-1B	6.9 (6.9-6.9)	6.9 (6.9-6.9)	1
IL6	112.98 (68.6-153.66)	57.54 (11.93 -198.06)	0.91
IL10	21.47 (17.04-28.24)	11.81 (7.34-44.03)	1
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

DISCUSIÓN.

Al final de la recopilación de datos de los 30 pacientes incluidos en el estudio, nuestros resultados no mostraron diferencias en las concentraciones de IL 1B, IL 8 e IL 6, entre el grupo de jóvenes (menores de 65 años) y el grupo de adultos mayores (mayores de 65 años). Por otra parte, los resultados del estudio demostraron que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos analizados en cuanto a estado de choque al ingreso, días de ventilación mecánica y éxito de la extubación, siendo más favorables para el grupo menor de 65 años, sin embargo, no se asocian a la concentración de citocinas medidas. Además, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas de los exámenes de laboratorio entre ambos grupos.

En múltiples estudios se ha demostrado que la respuesta inmunológica es esencial para promover la eliminación viral y resolución temprana de la inflamación.

En el estudio de Chunmei et al concuerda con nuestros resultados en donde encontró que los niveles de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, TNF α e INF γ), no presentaron diferencias con el rango de edad, presentando solo un aumento de IL-6, sin embargo no presentó significancia estadística. (21)

Según los centros para el control de Enfermedades (CDC) el riesgo de hospitalización y muerte por Covid 19, depende del grupo de edad, siendo dos veces mayor en el grupo de 10-39 años, 3 veces mayor en el grupo de 40-49 años y 4 veces mayor en el grupo de 50-64 años, en comparación (19).

En el estudio Luis F. Garcia et al, se observó que los niveles de IL-6 se encontraban elevados y se asocian a mal pronóstico y riesgo de muerte, sin embargo, en nuestro estudio no se observó esta diferencia estadística, sin encontrar diferencias de la mortalidad en ambos grupos relacionada a las concentraciones de dicha citocina.(22).

Se ha demostrado que la infección por Covid 19 tiene un comportamiento distintivo entre los adultos mayores en comparación con adultos jóvenes. Esto se ha asociado a alteración de las respuestas anti inflamatorias que se correlacionan con mayor actividad de las respuestas proinflamatorias, que se asocia a una concentración elevada de citocinas, como INF α , INF γ , IL 6, IL 12, IL 1 B,IL 18. Lo que se asocia a daño multiorgánico. El envejecimiento por sí mismo está relacionado con un estado proinflamatorio.

Por lo tanto se sugiere que el sistema inmunológico frágil en adultos mayores no puede apagar el estado proinflamatorio. (23) Sin embargo en nuestro estudio no se observó una diferencia entre las concentraciones de citocinas. Lo que sugiere que se requiere de realizar una evaluación de otros factores que intervienen en la respuesta inmunitaria, entre ellos la función de los linfocitos T y B.

Dentro de las limitaciones de este trabajo se puede señalar que solo se realizó en un centro hospitalario, siendo un centro hospitalario de referencia y de alta especialidad.

Además, solo se puede aplicar a pacientes con ventilación mecánica. Otra desventaja es el número reducido de pacientes que fueron incluidos en el estudio.

CONCLUSIÓN.

Aunque existe evidencia de que el sistema inmunológico frágil de los adultos mayores genera un estado proinflamatorio, y que pudieran presentar aumento de la concentración de citocinas, nuestros resultados no mostraron diferencias en las concentraciones de IL 1B, IL 8 e IL 6, entre el grupo de jóvenes (menores de 65 años) y el grupo de adultos mayores (mayores de 65 años) y estos no se asocian a la sobrevida de ambos grupos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Villagordo J. Definición de envejecimiento y síndrome de fragilidad, características epidemiológicas del envejecimiento en México. *Rev Endocrin Nutr* 2007; 15:27-31.
2. Keller, I., Makipaa, A., Kalenscher, T., Kalache, A., *Global Survey on Geriatrics in the Medical Curriculum*, Geneva, World Health Organization, 2002.
3. Secretaría de Salud: Programa de Acción: Atención al Envejecimiento. 2000.***
4. Kramer A, Zimmerman J. Institutional variations in frequency of discharge of elderly intensive care survivors to posacute care facilities. *Crit Care Med* 2010; 38: 2319-2328.
5. Lerolle N, Trinquart L, Bornstain C, Tadié J, Imbert A, et al. Increased intensity of treatment and decreased mortality in elderly patients in an intensive care unit over a decade. *Crit Care Med* 2010; 38:59-64.
6. 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.
7. Hu B, Guo H, Zhou P, Li Shi Z. Characteristics of SARS CoV2 and COVID 19. *Nature Rev* 2021; 19: 141-154.
8. 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.
9. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
10. Diario Oficial de la Federación Lunes 30 de marzo de 2020 Edición vespertina. Poder Ejecutivo Consejo De Salubridad General.

11. <https://datos.gob.mx/busca/dataset/informacion-referente-a-casos-covid-19-en-mexico> (consulta realizada el 19/mayo/2021).
12. Liu, Y. et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur. Respir. J.* 55, 2001112 (2020).
13. 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).
14. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
15. 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.
16. 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).
17. Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H. et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine* 2020; 58: 102887.
18. . World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weeklyepidemiological-update—2-march-2021>. Accessed March 04, 2021.
19. CDC. Older adults; 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/corona-virus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html>. Accessed March 18, 2021.

20. . Schwartz M, Emerson S, Punt J, Goff WJA. Decreased Naïve T-cell production leading to cytokine storm as cause of increased COVID-19 severity with comorbidities. *Aging Dis.* 2020;11(4):742–745.
21. Chunmei Xie, * Qing Li, * Linhai Li. Association of Early Inflammation with Age and Asymptomatic Disease in COVID-19. *Journal of Inflammation Research* 2021:14 1207–1216.
22. Luis F. García*. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.* 11:1441.
23. Meftahi, GH, Jangravi, Z., Sahraei, H. et al The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID 19 infection: the contribution of inflame-aging. *Inflamm. Res* 69, 825-839 (2020).

ANEXOS.

CRONOGRAMA

	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
--	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Concepción de la idea	X								
Revisión de la literatura	X								
Elaboración del protocolo		X							
Presentación al comité de investigación		X		X					
Recolección de datos		X	X	X					
Análisis de datos				X	X	X	X		
Redacción del escrito final							X	X	X

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Comparación de las concentraciones de IL-1b, TNF, IL-8 e IL-6 entre los adultos mayores y los pacientes jóvenes críticos con SARS CoV2 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 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 isquemica /IAM	Si (1)	No (0)
Demencia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia renal cronica	Si (1)	No (0)
Epilepsia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia hepatica aguda	Si (1)	No (0)
Enf. Tejido conectivo	Si (1)	No (0)	Cirrosis hepatica	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 solido /metastasis.	Si (1)	No (0)
Linfoma	Si (1)	No (0)	Leucemia	Si (1)	No (0)
Enf. Respiratoria crónica	Si (1)	No (0)	Ulcer 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	Fibrinogeno		() No tiene
CMH		() No tiene	Dimero D		() No tiene
Ancho de distribución eritrocitaria		() No tiene	Creatinina serica mg/dL		() No tiene
Plaquetas		() No tiene	Urea mg/dL		() No tiene
Volumen plaquetario medio		() No tiene	Glucosa md/dL		() No tiene
Neutrofilos 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
Eosinofilos totales		() No tiene	Ferritina		() No tiene
Basofilos totales		() No tiene	Procalcitonina		() No tiene
Lactato al ingreso		() No tiene	Proteína C Reactiva		() No tiene
Albumina		() No tiene	IL 1B		
INF alfa			IL 6		

Condiciones agudas agredas.		
Lesión renal aguda	Si (1)	No (0)
Estado de choque	Si (1)	No (0)
Ventilación mecánica	Fecha Inicio	Fecha de termino
Condiciones de egreso		
Condición clínica de egreso de UCI	Vivo (0)	Muerto (1)

Fecha de egreso:

Notas: