



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**Asociación de la duración de la ventilación mecánica y las
concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en
pacientes críticos con SARS CoV2.**

TESIS

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



**PRESENTA:
EMIRE OROZCO VILLALOBOS**

**ASESOR PRINCIPAL
DR. SALVADOR CALLEJA ALARCÓN**

**ASESORES ASOCIADOS
DRA. LILIAN LIZETTE VILLEGAS CASTELLANOS
M.C. JESSICA LAKSHMI PRIETO CHAVEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE RECOLECCION DE FIRMAS



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD



UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO

JEFATURA DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. SALVADOR CALLEJA ALARCÓN

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRITICA

MEDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 25 de agosto de 2021

Dr. salvador calleja alarcon

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación de la duración de la ventilación mecánica y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en pacientes críticos con SARS CoV2.** 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-2021-3601-169

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

INDICE	
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES	8
INTRODUCCIÓN	10
MARCO TEÓRICO	10
JUSTIFICACIÓN.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	16
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	16
OBJETIVO GENERAL:.....	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	16
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	17
DISEÑO.....	17
UNIVERSO DE TRABAJO.....	18
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	19
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
ASPECTOS ÉTICOS.....	20
RECURSOS.....	24
MATERIALES.....	25
CRONOGRAMA ABRIL 2020- DICIEMBRE 2020	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN	38
REFERENCIAS.....	41
ABREVIATURAS.....	44
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	44

RESUMEN

TITULO: Asociación de la duración de la ventilación mecánica y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en pacientes críticos con SARS CoV2.

OBJETIVO: Determinar la asociación de la duración de la ventilación mecánica y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en pacientes críticos con SARS CoV2.

MATERIAL Y MÉTODOS: Análisis de un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 y estado crítico con requerimiento de ventilación mecánica, a los cuales se les realizó determinación de quimiocinas que atraen neutrófilos al momento del ingreso a la unidad de cuidados intensivos COVID (UCI-COVID). Se registraron días de estancia, comorbilidades, laboratorios generales de ingreso, fecha de inicio de ventilación mecánica y fecha de retiro, realización o no de traqueostomía y se evaluó la condición de egreso de terapia intensiva donde concluyó el seguimiento del paciente, estudio desarrollado de Abril 2020 a Diciembre 2020.

RESULTADOS. Se analizó un total de 30 pacientes tomando en cuenta tanto pacientes vivos como pacientes finados para medición de características basales a su ingreso, de estos sujetos de estudio se obtuvo la medición de quimiocinas específicamente IL8, IP10, MIP1A y MIP1B las cuales fueron comparadas con base en su elevación correspondiente a los días de requerimiento de ventilación mecánica invasiva, por otro lado se evaluó la relación de la sobrevivencia de acuerdo con el requerimiento de días de ventilación mecánica invasiva, los valores

arrojados durante el estudio no fueron estadísticamente significativos y se obtuvieron medidas de dispersión amplias en relación a la quimiocina MIP1A Y la menor dispersión fue en el caso de la quimiocina IP10.

CONCLUSIONES. No se reportaron valores estadísticamente significativos con respecto a la elevación de IL8, IP10, MIP1A y MIP1B y su relación con los días de ventilación mecánica invasiva, pero sí se observó una relación con el aumento de sobrevida a menor requerimiento de días de ventilación mecánica invasiva.

ABSTRACT

TITLE: Association of mechanical ventilation length and neutrophil-attracting chemokines concentrations in critically ill patients with SARS CoV2.

OBJECTIVE: Determine the association of mechanical ventilation length and neutrophil-attracting chemokines concentrations in critically ill patients with SARS CoV2.

MATERIAL AND METHODS: Analysis of a retrospective cohort study of patients admitted with a diagnosis of SARS-CoV2 infection and critical condition requiring mechanical ventilation, to which it was determined neutrophil-attracting chemokines at the time of admission to the COVID Intensive Care Unit (I U-COVID).

Days of admission, comorbidities, general admission laboratories, mechanical ventilation start date and extubation date, performance or not of tracheostomy were recorded, also intensive care admission and discharge conditions where patient follow up were concluded were evaluated too. Study developed from April 2020 to December 2020.

RESULT. We analyzed a total of 30 patients, taking into account live patients as patients dead for measurement of baseline characteristics on admission, these patients was obtained from the measurement of chemokines specifically IL8,IP10, MIP1A and MIP1B which were compared based on their elevation corresponding to the days of the requirement of invasive mechanical ventilation, on the other hand we evaluated the relationship of survival according to the requirement of the days of invasive mechanical ventilation, the values obtained during the study were not statistically significant and wide dispersion measures were obtained in relation to chemokine MIP1A and the lowest dispersion was in the case of chemokine IP10.

CONCLUSIONS: No statistically significant values were reported with respect to the elevation of IL8, IP10, MIP1A and MIP1B and their relation with days of invasive mechanical ventilation, but a relation was observed with increased survival at lower requirement of days of invasive mechanical ventilation.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Emire Orozco Villalobos

Matricula: 98274616

Médico residente del segundo año de Medicina Crítica

Unidad de Cuidados Intensivos Hospital de Especialidades Hospital De
Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" CMN "Siglo XXI", IMSS

97-11-18-92-02

dremireorozco@gmail.com

Dr. Salvador Calleja Alarcon

Matricula: 97152664

Médico adscrito

Unidad de Cuidados Intensivos Hospital de Especialidades Hospital De
Especialidades

"Dr. Bernardo Sepúlveda" CMN "Siglo XXI", IMSS

55-48-00-33-91

dr.scallejaca@gmail.com

Dra. Lilian Lizette Villegas Castellanos

Matricula: 98378669

Médico adscrito

Unidad de Cuidados Intensivos Hospital de Especialidades Hospital De
Especialidades

"Dr. Bernardo Sepúlveda" CMN "Siglo XXI", IMSS

55-40-29-66-56

livillegas83@gmail.com

M. en C. Jessica Lakshmi Prieto Chávez

Matricula: 311091732

Técnico en Investigación

Centro de instrumentos- citometría de flujo de la coordinación de investigación
en Salud. Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI", IMSS

56-27-69-00 ext. 21475

lakshmi.litmus@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

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, denominada posteriormente como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El agente causal aislado fue un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV2, de material genético tipo RNA, 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 (2-4).

Dentro de las características del SARS CoV2, encontramos como ya se mencionó previamente es un virus con material genético de Ácido Ribonucleico (ARN), de cadena simple envuelto (2, 9), el cual se introduce a las células del tracto respiratorio utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), principalmente en las células epiteliales alveolares, especialmente los neumocitos tipo II, aunque cualquier célula que exprese el receptor de la ECA2, puede ser infectado (9-11). El virus se interioriza mediante las proteínas 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 (2, 9-11).

La nucleocápside del SARS CoV2 induce la producción y liberación de IL-6 y factor de necrosis tumoral Alfa, en las células epiteliales pulmonares mediante la expresión del factor nuclear Kappa B (8, 12, 13), siendo este evento el inicial, ante la infiltración masiva de células inflamatorias en el parénquima pulmonar, las cuales replican la respuesta inflamatoria inducida por el virus, pasando de una respuesta inflamatoria local a una afectación sistémica (12, 13).

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).

Actualmente el brote 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). El 28 de febrero del 2020 se identificó el primer caso en México 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 (6).

A nivel mundial, se han reportado en la primera quincena de junio del 2021, un total de 174138129 casos acumulados, con un total de 3750463 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, cursando desde los pacientes asintomáticos a enfermedad leve a moderada (80-85%) y los que presentan la manifestación más severa como es la enfermedad grave y el estado crítico (5-7%) manifestándose como el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) (9-10).

En el caso de los pacientes que desarrollaron la manifestación más severa, representan una pequeña proporción de todos los casos sin embargo con alto impacto en la sobrevivencia de este grupo de pacientes. Los pacientes en estado crítico, son aquellos que presentan dificultad respiratoria, estado de choque, disfunción o falla orgánica adicional a la pulmonar (11). Este grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria progresiva, evolucionaron a la condición conocida como SIRA, la cual se caracterizó por un inicio agudo, infiltrados pulmonares bilaterales nuevos o de reciente inicio, hipoxemia grave y edema pulmonar que no se explica por falla cardíaca o sobrecarga hídrica (12). Para fines epidemiológicos se ha propuesto que un caso de COVID-19 grave en el adulto se define como la presencia de disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 x minuto, saturación de oxígeno menor o igual a 93%, una relación PaO_2 / FiO_2 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).

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, generando un impacto no solo sanitario, sino económico y social. Hasta el 5-10% de los casos evolucionaron 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.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por SARS-CoV2 representa 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 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 y la sobrevida de los pacientes con infección con SARS-CoV2 grave y ventilación mecánica.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la duración de la ventilación mecánica y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en pacientes críticos con SARS CoV2?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la asociación de la duración de la ventilación mecánica y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en 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 que se realizó determinación de quimiocinas que atraen neutrófilos al ingreso a UCI.
- Establecer la concentración de las quimiocinas que atraen neutrófilos de los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV2 y ventilación mecánica al ingreso a UCI.
- Determinar la duración en días de la ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonía por SARS-CoV2 en la UCI
- Determinar la sobrevida en UCI de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de quimiocinas que atraen neutrófilos 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 que se realizó quimiocinas que atraen neutrófilos 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
- 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

Retrospectivo

5. Control de las variables

Observacional

6. Fin o propósito

Analítico

7. Tipo de estudio

Retrospectivo

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con neumonía por SARS-Cov2 ingresados al Hospital “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” que se realizó determinación de quimiocinas que atraen neutrófilos 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 a los que se les realizó determinación de citocinas proinflamatorias.

3. Criterios de selección

a. Inclusión:

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

b. Exclusión:

- Pacientes que no tengan completas las pruebas 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 fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso a hospital, fecha de ingreso a terapia intensiva, las variables demográficas, comorbilidades. Se registró la presencia de estado de choque, necesidad de ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal al ingreso a UCI. Finalmente se registró la duración en días de la ventilación mecánica, la necesidad de traqueostomía, los fracasos en el retiro, 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 identificaron citocinas en suero humano por citometría de flujo.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de los datos se utilizó la 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 sobrevalorado 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).

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 tratado éticamente respetando sus condiciones, haciendo esfuerzos para asegurar su bienestar, defendiendo sus derechos.

4. **Justicia:** con procedimientos razonables y bien considerados para asegurarse que se realizan las evaluaciones correctamente a los participantes, en igualdad de condiciones, evitando bajo toda circunstancia, procedimientos de riesgo, por motivos de raza, sexo, estado de salud mental, equidad de género con oportunidades de mejora de forma equitativa.

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

- Artículo 13.- Que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.
- En el Artículo 14.- Que expone las bases en las que deberá desarrollarse la investigación, adaptándose a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, con su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; realizándose sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo, contando con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, y ser realizada por profesionales con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud y la supervisión de las autoridades sanitarias competentes, que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación, previo dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos

que corresponda. en el caso de este estudio no se requiere de un consentimiento informado debido a que es un estudio retrospectivo.

- 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 este estudio es considerado sin riesgo, debido a que es un estudio retrospectivo en donde no se realiza una modificación de las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.
- El artículo 16 establece la protección de la privacidad del sujeto de investigación, identificándose sólo cuando los resultados lo requieran y el paciente lo autorice, en este protocolo no es requerida la identificación del sujeto para fines de análisis y resultados.

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

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.

RECURSOS

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 HUMANOS.

El investigador responsable, los investigadores asociados, los colaboradores y los estudiantes que participaron 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.

CRONOGRAMA ABRIL 2020- DICIEMBRE 2020

	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

RESULTADOS.

Se analizaron un total de 30 pacientes de los cuales el 56.67% fueron pacientes vivos (n=17) y el 43.33% pacientes finados (n=13), con un rango de edad de entre 50 y 71 años, predominó el sexo masculino con un total de 21 pacientes y del sexo femenino fueron 9 pacientes. Dentro de los criterios que se tomaron en cuenta para el análisis de resultados fue peso, talla, IMC, así como comorbilidades asociadas dentro de las cuales la de mayor prevalencia fue hipertension arterial sistémica con un porcentaje del 60% del total de la muestra, la segunda comorbilidad predominante fue la diabetes mellitus en el 30% de los pacientes, el resto de comorbilidades que presentaron los pacientes se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de sujetos analizados

	Todos	vivos	mueertos	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.

La mediana de tiempo del inicio de los síntomas y el ingreso a terapia intensiva fue de 11 días con un rango de diferencia de 8-13 días.

Se analizaron las características de los paciente a su ingreso y durante su evolución obteniendo los siguientes datos; el 86.7% de ellos recibió tratamiento en casa (n= 26), de estos el 73.3% con antibiótico, con uso de esteroide el 13% y el 12% utilizó oxígeno suplementario en domicilio. A su ingreso la mayoría de los pacientes es decir el 76.7% de nuestra muestra llegó en estado de choque requiriendo apoyo de vasopresor, así como ventilación mecánica invasiva con un promedio de días de 7 a 15, teniendo un promedio de requerimiento de ventilación mecánica invasiva de 11.5 días, dentro de los cuales el PEEP más alto dentro de las primeras 24 hrs fue de un promedio de 12cmH₂O, con un FiO₂ promedio de 70%, el total de días que se evaluó con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva fue con un intervalo de 1 hasta más de 16 días, en donde se observó que el 40% de los pacientes (n=12) la requirió con un promedio de 11-15 días (Figura 1.) También se observó que entre menor fue el días de ventilación mecánica la supervivencia acumulada en el servicio de UCI

incremento, y el cambio en esta supervivencia se vio reflejada a partir del día 15 en donde la supervivencia disminuyó de forma brusca para mantenerse lineal hasta el día \pm 40 (Figura 2.) más adelante se abordaron las Características ventilatorias, severidad y coinfección de acuerdo con la duración de la ventilación mecánica en los pacientes analizados.

En relación a las características clínicas con las que ingresaron se tomaron en cuenta las escalas de severidad y falla orgánica, el puntaje medio obtenido de APACHE II fue una puntuación de 17, un SOFA de 7 y un Kirby promedio de ingreso de 83 mmHg, retomandolo previamente mencionado el 76% de los pacientes analizados llegó en un estado de choque y por consiguiente las escalas de severidad obtuvieron puntajes mayores en los pacientes que fallecieron, los cuales están reflejados en la tabla 2.

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

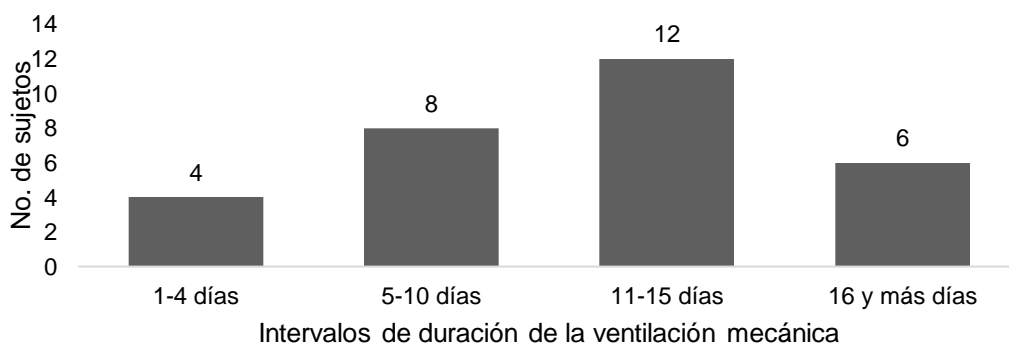


Tabla 2. Características clínicas de sujetos analizados al ingreso y durante su evolución				
	Todos	vivos	muertos	p
n (%)	30	17	13	
Recibió tratamiento en casa n (%)	26 (86.7)	9 (34.6)	17 (65.4)	0.12
Uso de oxígeno prehospitalario n (%)	12 (40)	4 (33.3)	8 (66.7)	0.71
Uso de esteroide prehospitalario 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 mas 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	0.0001
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.

Posteriormente se analizaron las características de laboratorio al ingreso, tomando en cuenta biometría hemática, química sanguínea , reactantes de fase aguda y gasometría arterial. Se observó que la mayoría de los pacientes ingresaron con un recuento leucocitario mayor a diez mil, teniendo un promedio de 14.62×10^3 Dentro de los valores que tuvieron mayor impacto es decir que fueron estadísticamente significativos fueron los valores de creatinina ($p=0.002$), sin llegar a datos de lesión renal, siendo que el promedio se encontraba en valores óptimos, también se observó neutrofilia con una media de $13.40 (10^3/\mu\text{L})$

siendo mucho mayor en los pacientes que fallecieron alcanzando valores de hasta 23.57 ($10^3/\mu\text{L}$) y una linfopenia con un promedio de .69 ($10^3/\mu\text{L}$); dentro de los reactantes de fase aguda el de mayor impacto estadístico fue la procalcitonina ($p=.004$), la elevación de la ferritina fue en promedio de 1044 ng/ml, la cual se vio mucho más elevada en paciente que fallecieron llegando a valores de hasta 1335 ng/ml, y dentro de los valores gasométricos obtenidos el de mayor relevancia significativa ($p=.04$) fue el pH el cual se reportó con una media de 7.32, teniendo en cuenta que se reportó el pH mas bajo en las primeras 24 horas de ingreso, en los sujetos finados el menor pH reportado fue de 7.25 es decir todos los paciente a su ingreso se encontraban en un estado de acidemia, el $p\text{O}_2$ más bajo reportado en promedio fue de 64.5mmHg, y en el caso de los paciente finados el valor descendió hasta 52 mmHg lo cual se vio reflejado en las condiciones de egreso, lo previamente descrito se encuentra detallado en la tabla 3.

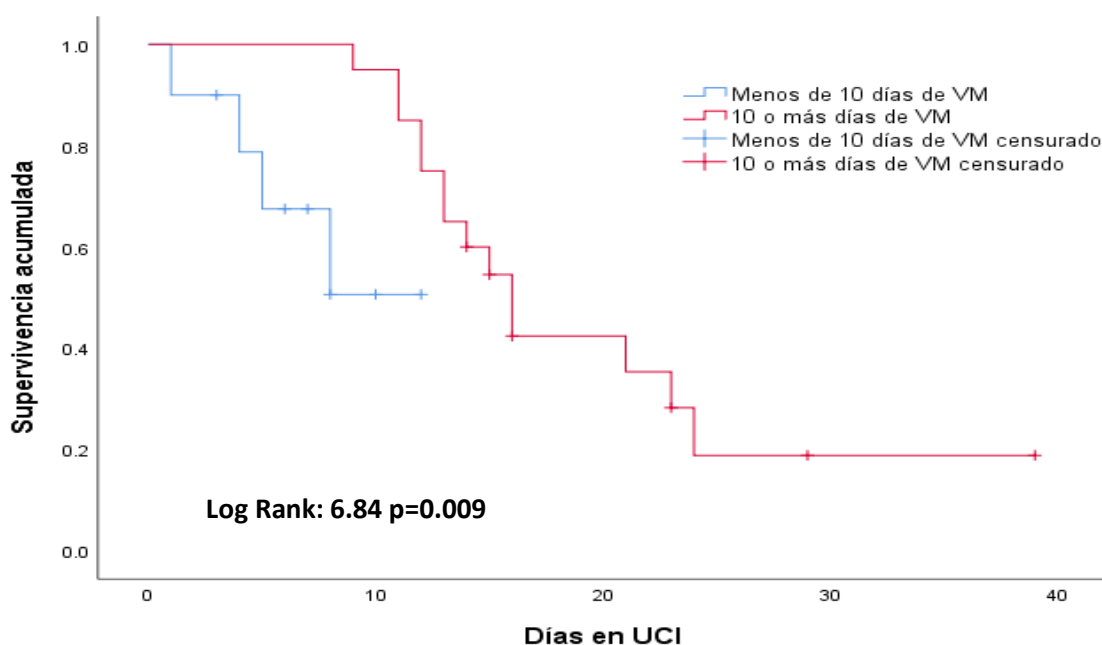


Tabla 3. Características basales de laboratorio de sujetos analizados

	Todos	vivos	muestr	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

Las características ventilatorias que se tomaron en cuenta durante este estudio fue de forma principal el Kirby inicial y a las 24 hrs, en donde se reflejó que el Kirby de ingreso no tuvo un peso significativo como el índice a las 24hrs de ingreso (p=23) en los pacientes vivos el Kirby más bajo fue de 79 mmHg, con una FiO₂ promedio de 80% y en los paciente finados el peor índice de Kirby fue de 70 mmHg con una FiO₂ promedio de 67% con un porcentaje en la tasa de éxito con valores estadísticamente significativos (p=.07) siendo del 54% en los pacientes vivos y de 45.5% en los pacientes finados.

El porcentaje de coinfección bacteriana fue de 18.2%, siendo el agente causal Acinetobacter en un 13.3% estos valores aumentaron en el caso de pacientes con más de 10 días de ventilación mecánica invasiva teniendo un porcentaje de coinfección en el 81.8% de los casos y de estos casos en el 86.7% se aisló Acinetobacter Tabla 4.

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
FiO ₂ 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

Las concentraciones séricas de las quimiocinas medidas se detallaran a continuación de acuerdo a los días de ventilación mecánica invasiva teniendo un punto de corte establecido en 10 días, ya sea menos de 10 días de requerimiento de ventilación o mayor o igual a diez días de ventilación, es importante mencionar que ninguna quimiocina obtuvo un valor estadísticamente significativo (Tabla 5)

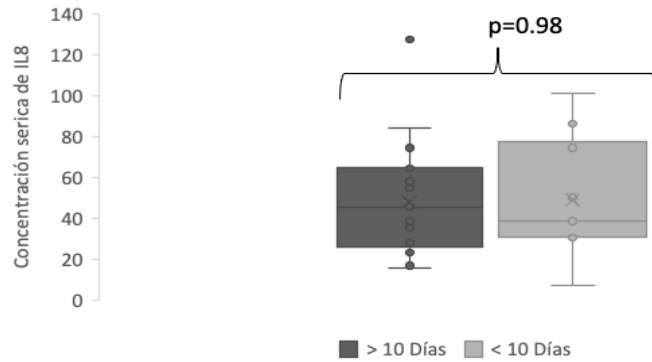
Tabla 5. Comparación de concentraciones séricas de citocinas en sujetos analizados por duración de la ventilación mecánica en UCI

	< 10 días	≥10 días	p
n (%)	10	19	
IL8	44.50 (34.86-80.6)	46.25 (28.16-58.03)	0.98
IP10	529.67 (370.659-1427)	654.60 (411.34-1124)	0.94
MIP1A	7.63 (3.82-22.86)	11.53 (3.82-18.06)	0.98
MIP1B	24.81 (20.93-25.32)	19.98 (17.01-25.17)	0.27

IL: Interleucina; TNF Factor de necrosis tumoral; UCI Unidad de Cuidados Intensivos

En el caso de la IL8 la concentración sérica medida en los pacientes con ventilación mecánica menor a diez días obtuvo una mediana de 45.69 con un rango intercuartil de 34.36 (RIC 61.33-26.94) con una diferencia estadísticamente no significativa de (p=.98) y en el caso de los pacientes con más de 10 días de ventilación mecánica se obtuvo una media de 38.8 con un rango intercuartil de 37.53 (RIC 68.38-30.85) Figura 3.

Comparación de concentración sérica de IL8 y duración de ventilación mecánica.



En el caso de la quimiocina IP10 la concentración sérica medida en los paciente con menos de 10 días de ventilación mecánica obtuvo una mediana de 68.96 con un rango intercuartil de 557.29 (RIC= 977.27-419.98), en el caso de los pacientes con ventilación mayor a 10 días de obtuvo una mediana de 491.345 con un rango intercuartil de 1,004.24 (RIC= 1385-380.71) lo cual la diferencia entre ambas no obtuvo un valor estadísticamente significativo. (p=.94). FIGURA 4.

En el caso de las

Comparación de concentración sérica de proteína IP10 y duración de ventilación mecánica.

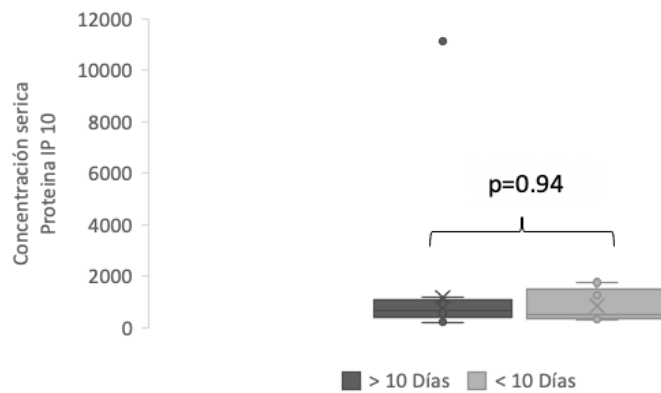


FIGURA 4

quimiocinas MIP1A Y MIP1B se analizó una gran diferencia entre ambas a pesar

de pertenecer al mismo grupo y una diferencia muy pequeña en su secuencia nucleotida, como se mencionó en el marco teórico, en el caso de la quimiocina MIP1A se obtuvo una mediana de 11.53 en los pacientes con ventilación mecánica menor a 10 días, y en los pacientes con ventilación mayor a 10 días se obtuvo una mediana de 7.63 con un rango intercuartil de 13.18 y 1.65 respectivamente. (RIC= 17.00-3.82) y (RIC =5.47-3.82); En el caso de la quimiocina MIP1B se obtuvo una mediana similar en ambos grupos, siendo de 20.05 en el caso de los pacientes con ventilación menor a 10 días y una mediana de 24.9 en los pacientes con requerimiento mayor a 10 días, con los siguientes rangos intercuartiles, 7.02 Y 4 respectivamente (RIC 24.65-17.63) y (RIC= 25.23-21.16), Figura 5 Y 6 . Estos datos los podemos observar en las figuras 3-6 en donde también podemos observar las medidas de dispersión, en donde tenemos que la mayor medida de dispersión fue en la proteína MIP1A con un valor $p= .98$ por cual no es estadísticamente significativo, y la mayor medida de dispersión la encontramos en la quimiocina IP10 (Figura 4).

Comparación de concentración sérica de proteína MIP1A y duración de ventilación mecánica

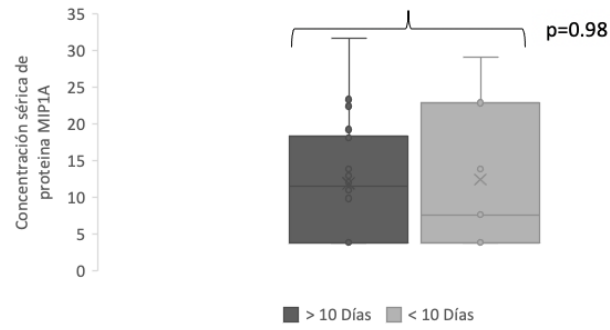


FIGURA 5.

Comparación de concentración sérica de proteína MIP1B y duración de ventilación mecánica

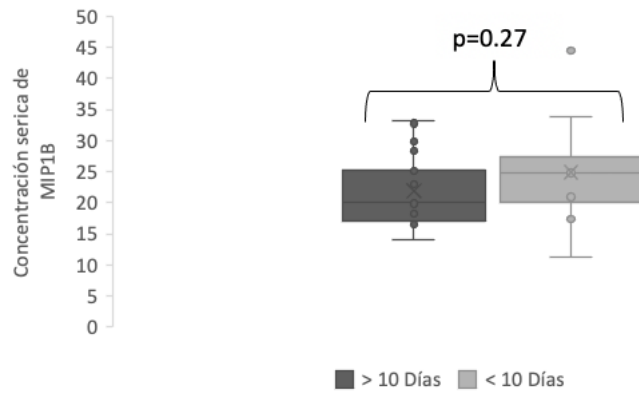


FIGURA 6.

DISCUSIÓN

Al finalizar el análisis de los datos obtenidos de los pacientes incluidos en este estudio, los resultados que obtuvimos mostraron de manera global que no existe una asociación en el incremento de las quimiocinas medidas con la duración de la ventilación mecánica, como lo es en el resto de reactantes de fase aguda, no es un estudio concluyente en su totalidad dado que los valores obtenidos no fueron estadísticamente significativos, pero si se observó que las condiciones de ingreso del paciente en la UCI determinaron el progreso de la enfermedad y por ende el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, en donde la supervivencia se afectó de forma inversamente proporcional, es decir a menor días de ventilación mayor índice de sobrevida, y a mayor días de ventilación el índice de sobrevida disminuyó.

En el estudio realizado por MeiLan King Han se menciona que del 4 al 13% de los pacientes que requirieron de ventilación mecánica invasiva llegan a cumplir con criterios de ventilación mecánica prolongada, la cual la definen como más de 21 días durante al menos seis horas por día (18), si se traspola esta información al estudio realizado se observó que el promedio de días de requerimiento de ventilación fue de 11.5 días, y en los casos en los que aumentó el requerimiento de días se afectó de forma directa el índice de supervivencia.

La tormenta de citocinas que desencadenan los pacientes con infección por SARS-CoV2 provoca una alta tasa de mortalidad a pesar del tratamiento, en el estudio "Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas

asociados a infección por SARS-CoV-2” se mostró una mortalidad de 38.1% con un tiempo de inicio de tratamiento y fallecimiento de 6.3 días asociado a un incremento de citocinas conforme el transcurso de los días (19) si bien no existe un tratamiento específico para esta enfermedad si se busca una reducción de la progresión del cuadro y es aquí en dónde radica la importancia de medir la expresión de las quimiocinas conforme el transcurso de los días dado que brinda un panorama de acción terapéutica más amplio.

Son pocos aún los estudios aun publicados que nos hablan sobre la relación de las quimiocinas en la infección por SARS-CoV2 puesto que la mayoría se centran en reactantes fase aguda en general, es decir medición de interleucinas proinflamatorias en general, mas no de forma específica, o se toman en cuenta valores de procalcitonina ferritina y dímero D, dentro de los marcadores que se tomaron en cuenta al ingreso fueron estos valores, y de acorde al estudio publicado por, Ning Tang reveló de manera significativa niveles elevados de dímero D y productos de degradación de la fibrina, así como tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada prolongados fueron relacionados con el incremento de mortalidad en el 11.5% de los pacientes finados (20) dichos valores en este estudio también se reportaron elevados en pacientes finados.

Dentro de las principales limitaciones en el estudio fue el tamaño de la muestra ya que condiciono a que el estudio no obtuviera una relevancia estadísticamente

significativa así como la falta de estudios previos relacionados con esta investigación.

CONCLUSIÓN

Al finalizar el estudio concluimos que no se estableció una relación de la concentración de quimiocinas en pacientes con la duración de la ventilación mecánica invasiva.

La relación de sobrevida fue mayor en los sujetos con mayor tiempo de ventilación mecánica.

REFERENCIAS.

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. Alexander e. Gorbalenya, Susan C. baker, Ralph S. baric, Raoul J. de Groot, Christian Drosten, et al. The species severe acute respiratory syndrome- related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS- CoV-2. Nat. Microbiol 2020; 5: 536–544.
4. Wu, C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern. Med. 180, 934–943 (2020).
5. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 512020. disponible en: 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. COVID19 DASHBOARD by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)(consulta realizada el19/mayo/2021)disponible en:

<https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> .

8. Información del sistema de vigilancia Epidemiológica de enfermedades respiratorias (consulta realizada el 19/mayo/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.*(2020). 55, 2001112
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.*(2020) 21, 893–903.
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. 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.

15. Zhang X, Wu K, Wang D, et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates interleukin-6 expression through cellular transcription factor NF-kappa B. *Virology* 2007;365:324–35.
16. Wang W, Ye L, Ye L, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF-alpha induced by SARS coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappa B pathway. *Virus Res* 2007;128:1–8.
17. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270.
18. Meilan King Han, MD, MS Management and prognosis of patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest Critical care* 2015
19. Callejas Rubio, J. L., Aomar Millán, I., Moreno Higuera, M., Muñoz Medina, L., López López, M., & Ceballos Torres, Á. Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas asociados a infección por SARS-CoV-2 en pacientes octogenarios 2020;55(5),286:288.
20. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. doi:10.1111/jth.14768

ABREVIATURAS

SARS Cov2- SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO POR CORONAVIRUS 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

UCI- Unidad de Cuidados Intensivos

COVID- Por siglas en inglés (CO-ronavirus VI-rus D-isease)

ECA-2 receptor de enzima convertidora de angiotensina 2

MERS- síndrome respiratorio agudo del medio oriente

PaO2 - presión arterial de oxígeno

FiO2- Fracción inspirada de oxígeno

SIRA - Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

asociación de la duración de la ventilación mecánica y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en 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 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-8		
			IP 10		

Condiciones agudas agredas.		
Lesión renal aguda	Si (1)	No (0)
Estado de choque	Si (1)	No (0)
Ventilación mecánica	Fecha Inicio	Fecha de termino
Necesidad de traqueostomía		
Fracasos en el retiro de la ventilación mecánica		
Condiciones de egreso		
Condición clínica de egreso de UCI	Vivo (0)	Muerto (1)
Fecha de egreso:		
Notas:		