



**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 los niveles séricos de IL-10 e IL-6 medidos  
al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación  
mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV 2.

**TESIS**

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

PRESENTA:  
**JUAN CARLOS GUERRERO ESCOBAR**

ASESOR PRINCIPAL  
DRA. ROMERO GUTIÉRREZ LAURA

ASESORES ASOCIADOS  
M.C. LUIS ALEJANDRO SÁNCHEZ HURTADO  
M. EN C. MARÍA TERESA GARCÍA DE LA ROSA

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 AUTORIZACIÓN DE TESIS**



  
\_\_\_\_\_  
**Dra. Victoria Mendoza Zubieta**

**Jefa de la división de Educación en Salud**

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

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Luis Alejandro Sánchez Hurtado**

**Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.**

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

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. Laura Romero Gutiérrez**

**Asesora de Tesis**

**Profesora titular del curso de Medicina Crítica UNAM**

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



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 CONADÉTICA CONBIOTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 25 de agosto de 2021

Mtra. Laura Romero Gutiérrez

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-10 E IL-6 MEDIDOS AL INGRESO A HOSPITALIZACIÓN CON EL TIEMPO DE VENTILACIÓN MECÁNICA EN LOS PACIENTES CRÍTICOS CON SARS COV 2** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A PROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-168

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## ÍNDICE

<b>TEMA</b>	<b>PÁGINA</b>
1. Resumen	5
2. Hoja de datos	6
3. Marco teórico	8
4. Planteamiento del problema	13
5. Justificación	14
6. Pregunta de investigación	15
7. Objetivos	15
8. Pacientes y métodos	16
9. Diseño del estudio	19
10. Criterios de selección	20
11. Tamaño de la muestra y análisis estadístico	21
12. Definición de variables	23
13. Aspectos éticos	25
14. Resultados	31
15. Discusión	41
16. Conclusión	42
17. Bibliografía	43
18. Anexos	47

## RESUMEN

**TÍTULO:** Asociación de los niveles séricos de IL-10 e IL-6 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV 2. **OBJETIVO:** Se determinó la asociación de los niveles séricos de IL-10 e IL-6 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV 2. **MATERIAL Y MÉTODOS:** se llevó a cabo 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 interleucinas IL-10 e IL-6 séricas al momento del ingreso a la unidad de cuidados intensivos COVID(UCI-COVID). Se registraron días de estancia, comorbilidades, laboratorios generales de ingreso y se evaluó finalmente la duración en días de la ventilación mecánica y la condición de egreso de terapia intensiva donde concluye el seguimiento del paciente. **FACTIBILIDAD:** Es un estudio que fue factible ya que se contó con las determinaciones de las interleucinas proinflamatorias séricas en un grupo específico de pacientes, así como todos los datos clínicos y de laboratorio para el análisis. Se realizó estadística descriptiva, se compararon los grupos de acuerdo con la distribución de los datos y la asociación se llevó a cabo mediante la prueba de regresión logística. Se consideró un nivel de significancia de  $p \leq 0.05$ . utilizando el programa estadístico SPSS 24.0 para análisis estadístico. **TIEMPO PARA DESARROLLARSE:** De abril de 2021 a junio de 2021.

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD  FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD NO. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	GUERRERO ESCOBAR JUAN CARLOS 5530325662 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA MEDICINA CRÍTICA 520222292 guerrero_juan@live.com.mx
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL         COTUTOR	<p>MTRA. LAURA ROMERO GUTIÉRREZ.          ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA.          MÉDICO ADSCRITO y PROFESORA TITULAR          ADSCRITA A LA UNIDAD DE TERPIA          INTENSIVADEL HOSPITAL DE          ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO          NACIONAL SIGLO XXI.          TELÉFONO: 5556276900 EXT: 21445          E-MAIL: <a href="mailto:laurelesrg@gmail.com">laurelesrg@gmail.com</a></p> <p>MTRO. LUIS ALEJANDRO SÁNCHEZ HURTADO.          ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.          ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA.          MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS UNAM.          JEFE DE SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA          HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO          MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.          TELÉFONO: 5556276900 EXT: 21445          E-MAIL: <a href="mailto:lashmd@gmail.com">lashmd@gmail.com</a></p> <p>DRA. MARIA TERESA GARCIA DE LA ROSA          MATRICULA: 99097543          UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MEDICA EN          INMUNOQUIMICA          HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO          MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.          TEL. 56276900. EXT. 21476          E-MAIL: <a href="mailto:terekuagr@gmail.com">terekuagr@gmail.com</a></p>
3. DATOS DE LA TESIS	

TÍTULO	Asociación de los niveles séricos de IL-10 e IL-6 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV 2.
NO. DE PÁGINAS	51
AÑO	2021
NÚMERO DE REGISTRO	R-2021-3601-168-

## **MARCO TEORICO**

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es ocasionada por el virus SARS-CoV-2, el cual es virus de material genético tipo RNA que pertenece a la familia de los Coronaviridae y al orden de los Nidovirales (1, 2). Los coronavirus, están ampliamente distribuidos entre los humanos y otras especies animales, como mamíferos y aves, causando diferentes manifestaciones como enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y alteraciones neurológicas. (1, 2). Algunos de estos virus, han causado brotes con altas tasas de mortalidad en diferentes partes del mundo, como es el caso del SARS-CoV en China en los años 2002 y 2003, y el MERS (Síndrome Respiratorio del Medio Este) en Oriente Medio (2).

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

El brote actual por SARS-CoV 2, declarado como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020, ha representado un gran reto para los diversos sistemas de salud y gobiernos de todo el mundo (5). En México se identificó el primer caso el 28 de febrero del 2020 y no es sino hasta el 30 de marzo del 2020, que el gobierno de México declara la emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor, a la epidemia de enfermedad generada por el virus SARS-CoV 2 (COVID-19), la cual se mantiene vigente hasta la fecha (6).

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

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

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

grupo de pacientes oscila entre un 40-70%. Existen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de un cuadro severo por SARS-CoV 2, dentro de los que destaca, la edad, la presencia de comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, inmunosupresión entre otras (10-13).

Dentro de las características del SARS CoV 2, encontramos como ya se mencionó previamente es un virus con material genético de Ácido Ribonucleico (ARN), de cadena simple envuelto (2, 9), el cual se introduce a las células del tracto respiratorio utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), principalmente en las células epiteliales alveolares, especialmente los neumocitos tipo II, aunque cualquier célula que exprese el receptor de la ECA2, puede ser infectado (9-11). El virus se interioriza mediante las proteínas 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 CoV 2 induce la producción y liberación de IL-6 y factor de necrosis tumoral Alfa, en las células epiteliales pulmonares mediante la expresión del factor nuclear Kappa B (8, 12, 13), siendo este evento el inicial, ante la infiltración masiva de células inflamatorias en el parénquima pulmonar, las cuales replican la respuesta inflamatoria inducida por el virus, pasando de una respuesta inflamatoria local a una afectación sistémica (12, 13).

De acuerdo con un metanálisis en 2020, los biomarcadores de inflamación, daño cardíaco y muscular, función hepática y renal y medidas de coagulación se elevaron

significativamente en pacientes con COVID-19 tanto grave como mortal. Las interleucinas 6 (IL-6) y 10 (IL-10) y la ferritina sérica fueron fuertes discriminadores de enfermedad grave. (19)

Con respecto a los biomarcadores inmunológicos, se observaron incrementos significativamente mayores para IL-6 y ferritina sérica en no supervivientes frente a supervivientes (DMP: 4,6 pg. / ml y 760,2 ng / ml, respectivamente) en comparación con en comparación con la forma grave frente a la no grave (DMP: 1,7 pg. / ml y 408,3 ng / ml, respectivamente). Por lo que sugieren que se utilicen ambos parámetros para monitorear el pronóstico en pacientes COVID-19 durante el curso de hospitalización. (20)

Por otro lado, en otro reporte los niveles de interleucina-6 alcanzan su punto máximo en el día 7 en pacientes con neumonía grave por coronavirus 2019 que requieren ventilación mecánica y siguen una trayectoria similar en pacientes con neumonía por coronavirus 2019 que requieren ventilación mecánica. (21).

A partir del análisis de 203 muestras, la PCR, IL-6, IL-10 y LDH se correlacionaron más estrechamente con la escala ordinal de gravedad de la enfermedad de la OMS, la fracción de suministro de oxígeno inspirado, la evidencia radiológica de SDRA y el nivel de asistencia respiratoria ( $p \leq 0,001$ ). Los niveles de IL-6 de  $\geq 3,27$  pg / ml proporcionan una sensibilidad de 0,87 y una especificidad de 0. 64 para un requisito de ventilación, y una PCR de  $\geq 37$  mg / l de 0,91 y 0,66. (22) Sin embargo hasta el momento, no contamos con evidencia que asocie la concentración de las

interleucinas con los días de necesidad ventilación mecánica, situación que motiva la realización del presente estudio.

## **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 sobrevivencia de los seres vivos depende en gran medida de la respuesta inmune que se genera ante un insulto o proceso infeccioso activo, como ocurre en el caso de la infección por SARS-CoV 2, en donde las concentraciones séricas de citocinas pueden jugar un papel muy importante.

Nuestra unidad hospitalaria ha tenido un importante número de pacientes en estado crítico con infección por SARS-CoV 2 y ventilación mecánica, a los cuales se les ha tomado como parte de un protocolo previo, la determinación de citocinas, por lo que deseamos explorar si existió asociación entre las concentraciones de estas citocinas y la duración de la ventilación mecánica de los pacientes con infección con SARS-CoV 2 grave.

## **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, donde el incremento de diferentes citocinas como respuesta al insulto viral pueden generar una reacción inflamatoria que afecta a diferentes sistemas, donde el respiratorio puede jugar un papel importante, condicionando un mayor soporte ventilatorio invasivo. Nosotros evaluamos la asociación de las concentraciones séricas de algunas citocinas y su efecto en la duración de la ventilación mecánica.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación de los niveles séricos de IL-10 e IL-6 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV 2?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar asociación de los niveles séricos de IL-10 e IL-6 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV 2

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Describir los aspectos sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov 2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.
- Establecer la concentración de las citocinas proinflamatorias de los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV 2 y ventilación mecánica al ingreso a UCI.
- Determinar la duración de la ventilación mecánica en UCI de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov 2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.
- Determinar la sobrevida en UCI de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov 2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.
- Evaluar las variables potencialmente confusoras que pueden modificar la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov 2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UC.

## **PACIENTES Y METODOS**

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

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

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

### **Recursos físicos**

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

### **Recursos humanos**

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

### **Recursos materiales**

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

## **PLAN DE TRABAJO**

Se realizó la presente tesis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” una vez aprobado el protocolo de estudio por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación en Salud. Se tomarán los datos de las citocinas proinflamatorias a partir de la base de datos de un protocolo de inflamación previamente autorizado con registro R-2020-3601-043. 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, además de la presencia de estado de choque, necesidad de ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal al ingreso a UCI. Finalmente se registró la fecha de egreso de terapia intensiva y la condición clínica en la que egresan, siendo este el punto donde concluye el seguimiento de los pacientes.

Las muestras para la determinación de las citocinas se realizaron por venopunción (o a través del catéter central en caso de contar con él); aproximadamente 2 tubos Vacutainer para extracción de sangre, con EDTA y sin EDTA, para obtención de suero y plasma, siguiendo los protocolos de protección para el paciente y para el personal médico (Anexo). La toma de muestra se realizó al ingreso. Las muestras fueron alícuotas y congeladas hasta su procesamiento. La cuantificación de citocinas séricas fue mediante inmunoensayos múltiples basados en perlas, se cuantificaron citocinas en suero humano por citometría de flujo. Citocinas IL-2, IL-6, TNF, IL-17<sup>a</sup>, IL-4, IL-10, IFN.

Las muestras se analizan con un citómetro de flujo FACSAria IIu (BD™ Biosciences, San José, CA, USA), que se encuentra en el Laboratorio Centro de Instrumentos/Citometría de Flujo de la Coordinación de Investigación en Salud, ubicado en la planta baja del Hospital de Especialidades CMN “Siglo XXI”, del IMSS.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

### 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. Asociación de variables**

Analítico

**7. Tipo de estudio**

**Retrospectivo**

**8. Por el seguimiento**

Transversal

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **1. Criterios de selección**

#### **a. Inclusión:**

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

#### **b. Exclusión:**

- Pacientes que no tengan determinación completa 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.

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

Universo de trabajo pacientes con neumonía por SARS-Cov 2 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 consideró a todos los pacientes que ingresaron a cargo de la unidad de cuidados intensivos y que se realizó la determinación de citocinas proinflamatorias.

### **3. Población y muestra.**

Por conveniencia

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 se expresaron como promedio  $\pm$  desviación estándar para los datos paramétricos y como medianas con rango intercuartilar (RIC) para los no paramétricos. Se determinó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba T de Student para la comparación de los datos paramétricos y la prueba U de Mann-Whitney para comparar los no paramétricos y se utilizó la prueba Chi<sup>2</sup> para comparar las variables categóricas. El análisis de asociación se realizó mediante la determinación de razón de momios (OR) utilizando una regresión logística múltiple, y se realizó un análisis

de sobrevida 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).

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Duración del uso de ventilación mecánica	Tiempo en días que el paciente requiere el uso de ventilación mecánica invasiva	Tiempo en días que el paciente requiere el uso de ventilación mecánica invasiva	Dependiente	Cuantitativa	días
VARIABLE INDEPENDIENTE	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

### 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	<b>Medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo</b>	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,	Disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días,	Confusora	Cualitativa dicotómico	Si, No

	determinado por el incremento en el valor sérico de azoados o disminución de urenis	determinado por el incremento en el valor sérico de azoados o disminución de urenis			
Falla orgánica múltiple	Disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener la homeostasis sin un soporte terapéutico.	Alteración en la función de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantenerse por sí solos	Confusora	Cualitativa dicotómica	SI, no.
Sobreinfección bacteriana	Presencia o sospecha de infección bacteriana agregada al proceso infeccioso viral	Presencia o sospecha de infección bacteriana agregada al proceso infeccioso viral	Confusora	Cualitativa dicotómica	SI, no.
Condición clínica de egreso	Estado clínico de egreso de la terapia intensiva	Estado clínico de egreso de la terapia intensiva	Dependiente	Cualitativa	Vivo, muerto

## CONSIDERACIONES ETICAS

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. <sup>16</sup>

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 explicó y unifica los principios éticos básicos que se detallan a continuación:

1. **Respeto a la Autonomía;** el cual permitió 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 realizó 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 fue tratado éticamente respetando sus condiciones, haciendo esfuerzos para asegurar su bienestar, defendiendo sus derechos.
4. **Justicia:** fueron 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. <sup>17</sup>

Según el Reglamento de la **Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, última reforma DOF 02-04.2014. TÍTULO SEGUNDO De los

Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPÍTULO I el cual establece Disposiciones Comunes conforme a los siguientes artículos:

- Artículo 13.- Que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.
- En el Artículo 14.- Que expone las bases en las que deberá desarrollarse la investigación, adaptándose a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, con su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; realizándose sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo, contando con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, y ser realizada por profesionales con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud y la supervisión de las autoridades sanitarias competentes, que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación, previo dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda.
- El Artículo 17, enfatiza, como riesgo de la investigación la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia

inmediata o tardía del estudio, acorde al diseño del protocolo, corresponde a un **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.

<sup>18</sup> El cual por ser un estudio retrospectivo no se requiere.

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.<sup>19</sup>

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.<sup>20</sup>

## RESULTADOS.

Se analizaron 30 pacientes de acuerdo con las características y criterios de inclusión establecidos previamente para el presente estudio. De los cuales el 56.67% se encuentra vivo y un 43.33% muertos se incluyeron 21 hombres y 9 mujeres, con una media de edad aproximada de 63 años (50-71.2 años). Lo cual denoto una p significativa de 0.009, además con respecto a comorbilidades asociadas el peso promedio de los sujetos se encontró en 82.5kg(82.5 (75.5-96.2), y con un índice de masa corporal elevado reportado en 29.87 (26.58-36.29) La hipertensión arterial se presentó en un 18%, diabetes mellitus en 9%, cardiopatía isquémica en 1%, insuficiencia cardiaca crónica en 1% enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un 3%. El resto de características bases, y comorbilidades se reportaron en la tabla 1.

Y con respecto a los días de inicio de los síntomas e ingreso a la unidad de cuidados intensivos fue de 11 (8.75-13.25) días. El resto de las características basales demográficas se encuentran reportados en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de sujetos analizados

	Todos	vivos	muertos	p
n (%)	30	17 (56.67)	13 (43.33)	
Sexo				
Hombre n (%)	21	7 (33.3)	14 (66.7)	0.25
mujeres n (%)	9	5 (55.6)	4 (44.4)	
Edad (años)	63 (50-71.25)	53.5 (39.0-62.5)	67 (60.0-73.0)	0.009
Peso (Kg)	82.5 (75.5-96.2)	90.5 (75-105)	81 (77-90)	0.31
Talla (cm)	162.5 (152.75-170.0)	164 (155.5-170.5)	162 (152-170)	0.88
IMC	29.87 (26.58-36.29)	34.02 (27.65-36.27)	28.54 (26.51-36.05)	0.49
HAS n (%)	18 (60)	5 (27.8)	13 (72.2)	0.09
Diabetes mellitus n (%)	9 (30)	4 (44.4)	5 (55.6)	0.75
Cardiopatía isquémica n (%)	1 (3.3)	0	1 (100)	1
Insuficiencia cardiaca crónica n (%)	1 (3.3)	1 (100)	0	0.21
EPOC n (%)	3 (10)	0	3 (100)	0.25

Dislipidemia	2 (6.7)	1 (50)	1 (50)	1
Úlcera gastroduodenal	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4
Hipotiroidismo	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4
Insuficiencia renal crónica n (%)	1 (3.3)	0	1 (100)	1
Inmunosupresión	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4
RCP previo	1 (3.3)	0	1 (100)	1
Tabaquismo activo n (%)	4 (13.3)	2 (50)	2 (50)	1
Índice de Charlson (puntaje)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.95
Días de inicio de síntomas y acudir a Triage	8 (6-11)	7 (4-10)	8 (7-13)	0.11
Días de inicio de síntomas e ingreso a UCI	11 (8.75-13.25)	10.5 (8.5-11.5)	11.5 (9-16)	0.2

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

En las características clínicas de los sujetos analizados al ingreso y durante su evolución 86.7% recibió tratamiento en casa de los cuales un 40% utilizó oxígeno de manera prehospitalaria, y un 43.4 % utilizó esteroides antes del ingreso, por otro lado, se reportó que el 73.3% de los pacientes recibió manejo antibiótico

Los sujetos analizados al ingreso en un 76.7 requirió manejo con vasopresor, por presentar estado de choque al ingreso con 76.7% reportado con respecto a la presencia de lesión renal al se encontró que el 30% de los pacientes a ingreso presentó lesión renal aguda.

Por otro lado, los pacientes ingresados a a unidad de cuidados intensivos presentaron una disminución del índice de oxigenación PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>, con un promedio reportado de 83.5, y a las 24 horas de estancia.

Con respecto al porcentaje de fallas orgánicas medidas con base en las escalas de APACHE II en promedio presentaron 17 puntos y de SOFA 7.5 puntos. No se demostró diferencia con respecto a las fallas orgánicas, y en los sujetos evaluados

se demostraron opciones terapéuticas al ingreso muy similares. evaluadas por escala de severidad de APACHE

Por otro lado, la coinfección bacteriana durante la hospitalización con germen positivo aislado se presentó en un 73.3% de los sujetos analizados. Con reporte de infección por Acinetobacter en un 50% de los casos.

Los sujetos en promedio estuvieron bajo ventilación mecánica invasiva 11.5 (7-15) días. Con un total de 10.5 (6.5-14.5), 12 (9.5-15.5) pacientes reportados vivos y muertos respectivamente.

Con respecto a las características de la programación de la asistencia mecánica ventilatoria, principalmente los valores utilizados de presión positiva al final de la espiración PEEP se manejaron 12 (10-12) cmH<sub>2</sub>O. La fracción inspirada de oxígeno mas alta reportada a las 24hrs iniciales fue de 70% (58.7%-91.25%).

De los sujetos analizados el 42.3% presento éxito al retiro de la ventilación mecánica y se reporto un 14.3% de realización de traqueostomía.

Se reportaron en promedio 12 .5 (8-16) días de estancia en la unidad de cuidados intensivos. El resto de las características clínicas se reportan en la tabla 2.

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.

Con respecto al reporte de los laboratorios de los sujetos analizados al ingreso se reportaron cifras glucémicas de 140 (12.25-212.75) mg/dl. Se demostró además la presencia de elevación de los niveles séricos de azoados, con urea de 51.2 (40.15-64.72)mg/dL con una p reportada de 02, incremento de los niveles de creatinina en principalmente en lo pacientes que murieron con una p de 0.002, además de un incremento de los niveles de nitrógeno ureico en sangre con un reporte de 26 (19-33.5) mg/dl

Los hallazgos reportados en la citometría hemática se presentó incremento de marcadores inflamatorios como leucocitosis 14.62 (9.40-19.05) ( $10^3/L$ ) Linfocitos ( $10^3/\mu L$ . 0.69 (0.42-0.93) e incremento en los niveles séricos de procalcitonina 0.27 (0.13-0.70) como marcadores de respuesta inflamatoria sistémica.

Y con respecto al estado acido base se reportó un pH de 7.32 (7.25-7.38) El estado de oxigenación de acuerdo a la presión arterial de oxígeno el peor valor documentado fue 64.5 (56.5-72). La presión arterial de dióxido de carbono fue de 45.35 (42-53.65). Y el gradiente alveolo arterial reportado en las primeras 24 horas fue de 309.5 (260.95-380.75)

El resto de los laboratorios que se analizaron en los sujetos incluidos se encuentran en la tabla 3.

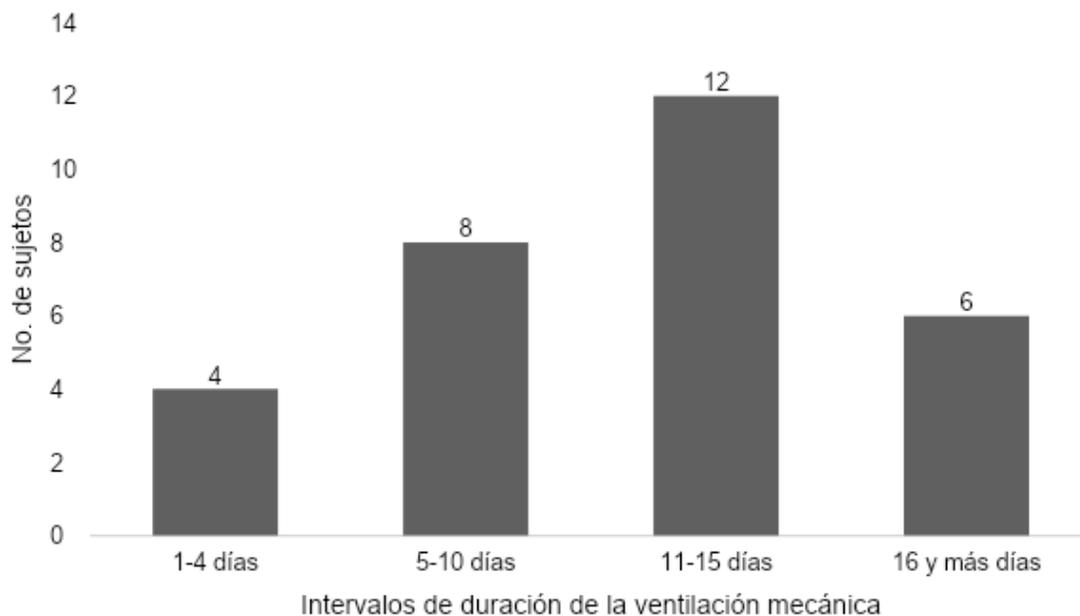
Tabla 3. Características basales de laboratorio de sujetos analizados				
	Todos	vivos	muertos	p
n (%)	30	17	13	
Glucosa (mg/dL)	140 (12.25-212.75)	136 (127-200)	180 (116-245)	0.27
Urea (mg/dL)	51.2 (40.15-64.72)	40.7 (27.8-51)	64 (49.2-77)	0.02
Creatinina (mg/dL)	0.89 (0.75-1.17)	0.74 (0.58-0.79)	1.01 (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 <sup>3</sup> /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 <sup>9</sup> /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, pO<sub>2</sub>: presión parcial de Oxígeno. \* Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney

Con base en los resultado obtenidos de acuerdo con las características ventilatorias se realizaron intervalos de acuerdo con los días de evolución, en aquellos sujetos que se presentaron con menos de 10 días de evolución o más de 10 días estancia en unidad de cuidados intensivos.

Con respecto a los días de ventilación mecánica 4 requirieron de soporte mecánico ventilatorio en un promedio de 1 a 4 días, 8, de 5 a 10 días, 12 de 11 a 15 días y 6 de 16 días o más, Por lo tanto la mayor proporción de los paciente requirió entre 11 a 15 días de soporte mecánico ventilatorio como se demuestra en la figura 1.

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



Se documentó el índice de PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> inicial en aquellos que llevaban menos de 10 días en un valor promedio de 87 (79-122), comparado con aquellos que llevaban más de 10 días 78 (65-112) además se observó una disminución del índice de PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> en aquellos sujetos que llevaban más de 10 días de evolución.

Con respecto a los niveles requeridos de presión positiva al final de espiración no se demostró diferencia entre ambos grupos.

Sin embargo, en los pacientes que llevaban menos de 10 días de evolución se reportó un 54% de éxito a la extubación con una p significativa de 0.07. comparado con aquellos que se presentaron con más de 10 días.

Sin embargo si existieron diferencias con respecto a las coinfecciones bacterianas durante la hospitalización en aquellos con menos de 10 días se presentó en un 18% comparado con aquellos que presentaron más de 10 días de ventilación mecánica, esta coinfección se presentó en un 81.8% de los sujetos analizados, con una p estadísticamente significativa de 0.007, con reporte de infección por acinetobacter en un 86.7% de los sujetos que requirieron más de 10 días de soporte mecánico ventilatorio. Con respecto a las escalas pronósticas consideradas al ingreso no hubo diferencia entre ambos grupos, sin embargo si se reportaron puntajes elevados de la escala de APACHE II al ingreso. Dichas características se representan en la 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
FiO2 más alto en 24 hrs iniciales	80 (50-95)	67.5 (60-90)	0.65
Éxito en la Extubación n (%)	6 (54.6)	5 (45.5)	0.07
Realización de traqueostomía n (%)	1 (11.1)	3 (15.8)	1
Coinfección bacteriana durante hospitalización n (%)	4 (18.2)	18 (81.8)	0.007
germen Aislado positivo n (%)	4 (18.2)	18 (81.8)	0.007
Infección por Acinetobacter n (%)	2 (13.3)	13 (86.7)	0.05
Puntaje de APACHE II	14.5 (6-22)	17 (12-19)	0.43
Puntaje SOFA	6.5 (5-7)	10 (7-13)	0.06

Se realizó además una comparación de las concentraciones séricas de citocinas en los sujetos analizados por duración de la ventilación mecánica en unidad de cuidados intensivos, se realizaron dos grupos nuevamente de acuerdo a los días de ventilación mecánica y se encontraron los siguientes niveles de Interleucina 8 44.50 (34.86-80.6) en los que tenían menos de 10 días y de 46.25 (28.16-58.03) en aquellos con más de 10 días.

Por otro lado, los niveles de interleucina 6 se reportaron en 112.98 (70.53-202.66) comparado con un 63.26 (13.89-156.92) en aquellos con más de 10 días de evolución con una p de 0.07. Se midieron además los niveles séricos de Interleucina 10 con los siguientes valores en aquellos con menos de 10 días 23.28 (5.87-34.82) y en los que llevaban más de 10 días 20.01 (9.11-26.18) por lo que encontramos que no existe diferencia con respecto a la respuesta inflamatoria inicial. Como se puede demostrar en la tabla 5.

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

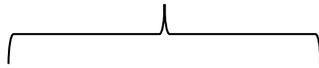
	< 10 días	≥10 días	p
n (%)	10	19	
IL8	44.50 (34.86-80.6)	46.25 (28.16-58.03)	0.98
IL-1B	6.9 (6.9-6.9)	6.9 (6.9)	0.84
IL6	112.98 (70.53-202.66)	63.26 (13.89-156.92)	0.7
IL10	23.28 (5.87-34.82)	20.01 (9.11-26.18)	0.88
TNF-a	3.32 (3.32-3.32)	3.32 (3.32-3.32)	1

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

$p=0.70$



$p=0.88$



## **DISCUSIÓN:**

Con respecto a los resultados previamente comentados, se encontraron resultados relevantes con respecto a la sobreinfección bacteriana por acinetobacter y su respectiva repercusión clínica, sin embargo no denoto significancia estadística.

El reporte y cuantificación de los resultados de citocinas como marcadores inflamatorios al inicio fue igual en todos los grupos reportados.

De acuerdo con un metaanálisis en 2020, los biomarcadores de inflamación, daño cardíaco, muscular, hepático, renal y medidas de coagulación se elevaron significativamente en pacientes con COVID-19 graves.

Las interleucinas 6 (IL-6) y 10 (IL-10) y la ferritina sérica fueron fuertes discriminadores de enfermedad grave.

Con respecto a los biomarcadores inmunológicos, se observaron incrementos significativamente mayores para IL-6 y ferritina sérica en no supervivientes frente a supervivientes. Lo cual en nuestro estudio no se demostró.

Con respecto a las limitaciones del siguiente protocolo, debemos considerar la cantidad de población estudiada, siendo esta en un número reducido, además de que solo se tomó en cuenta una determinación de los niveles de interleucinas al ingreso.

Sin embargo se puede considerar como un protocolo generador de ideas, así como de hipótesis para la determinación de nuevos estudios en la población mexicana.

## **CONCLUSIÓN:**

La respuesta inflamatoria sistémica medida por la cuantificación de interleucina 6 e interleucina 10 medidos al ingreso, no demostró diferencia con respecto a los días de ventilación mecánica en los pacientes con SARS- COV 2.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

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

10. Tian, J. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 21, 893–903 (2020).
11. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim Ch, Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Resp Med* 2020; 8: 506-517.
12. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
14. 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. Crisafulli, S., Isgrò, V., La Corte, L., Atzeni, F., & Trifirò, G. (2020). Potential Role of Anti-interleukin (IL)-6 Drugs in the Treatment of COVID-19: Rationale, Clinical Evidence and Risks. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 34(4), 415–422.
19. McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews*, 19(6), 102537.
20. Henry, B. M., de Oliveira, M., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), 1021–1028.
21. Vazquez Guillamet, M. C., Kulkarni, H. S., Montes, K., Samant, M., Shaikh, P. A., Betthausen, K., Mudd, P. A., Reynolds, D., O'Halloran, J., Lyons, P., McEvoy, C., & Vazquez Guillamet, R. (2021). Interleukin-6 Trajectory and Secondary Infections in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019 Acute Respiratory Distress Syndrome Treated With Interleukin-6 Receptor Blocker. *Critical care explorations*, 3(2), e0343
22. Keddie, S., Ziff, O., Chou, M., Taylor, R. L., Heslegrave, A., Garr, E., Lakdawala, N., Church, A., Ludwig, D., Manson, J., Scully, M., Nastouli, E., Chapman, M. D., Hart, M., & Lunn, M. P. (2020). Laboratory biomarkers associated with COVID-

19 severity and management. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 221, 108614.

## ANEXOS

### CRONOGRAMA

	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov 2	Dic
<b>Concepción de la idea</b>	x	X								
<b>Revisión de la literatura</b>		X								
<b>Elaboración del protocolo</b>			X							
<b>Presentación al comité de investigación</b>			X	x	X					
<b>Recolección de datos</b>					X					
<b>Análisis de datos</b>					X	X	X	X		
<b>Redacción del escrito final</b>								X	X	X

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Asociación de los niveles séricos de IL-10 e IL-6 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV 2					
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 (Carlzon)					
Diabetes	Si (1)	No (0)	Hipertensión Arterial	Si (1)	No (0)
Complicación crónica de DM	Si (1)	No (0)	Dislipidemia	Si (1)	No (0)
Enfermedad arterial periférica	Si (1)	No (0)	Insuficiencia cardíaca IV	Si (1)	No (0)
Enfermedad vascular cerebral	Si (1)	No (0)	Cardiopatía isquémica /IAM	Si (1)	No (0)
Demencia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia renal crónica	Si (1)	No (0)
Epilepsia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia hepática aguda	Si (1)	No (0)
Enf. Tejido conectivo	Si (1)	No (0)	Cirrosis hepática	Si (1)	No (0)
Hipotiroidismo	Si (1)	No (0)	Lupus	Si (1)	No (0)
inmunosupresión	Si (1)	No (0)	infección VIH /SIDA	Si (1)	No (0)
RCP previo a ingreso	Si (1)	No (0)	Tumor sólido /metástasis.	Si (1)	No (0)
Linfoma	Si (1)	No (0)	Leucemia	Si (1)	No (0)
Enf. Respiratoria crónica	Si (1)	No (0)	Úlcera gastroduodenal	Si (1)	No (0)
Condiciones clínicas presentes al ingreso a un área crítica.					
Lesión renal aguda (AKIN)			Si (1)	No (0)	
Estadio de la lesión renal en caso de estar presente:					
Uso de ventilación mecánica			Si (1)	No (0)	
Falla orgánica múltiple			Si (1)	No (0)	

Severidad de la enfermedad al ingreso a UCI					
APACHE II			MexSOFA		
SOFA					
Valores de laboratorio al ingreso a UCI					
Leucocitos totales		( ) No tiene	TP		( ) No tiene
Hemoglobina		( ) No tiene	TTP		( ) No tiene
Hematocrito		( ) No tiene	INR		( ) No tiene
Vol. corpuscular medio		( ) No tiene	Fibrinógeno		( ) No tiene
CMH		( ) No tiene	Dímero D		( ) No tiene
Ancho de distribución eritrocitaria		( ) No tiene	Creatinina sérica mg/dL		( ) No tiene
Plaquetas		( ) No tiene	Urea mg/dL		( ) No tiene
Volumen plaquetario medio		( ) No tiene	Glucosa mg/dL		( ) No tiene
Neutrófilos totales		( ) No tiene	Potasio mEq		( ) No tiene
Linfocitos totales		( ) No tiene	Sodio mEq		( ) No tiene
Monocitos totales		( ) No tiene	Bilirrubinas totales mg/dL		( ) No tiene
Eosinófilos totales		( ) No tiene	IL -6		
Basófilos totales		( ) No tiene	IL- 10		
Lactato al ingreso		( ) No tiene			
Albúmina		( ) No tiene			
Condiciones de egreso					
<b>Condición clínica de egreso de UCI</b>			Vivo (0)	Muerto (1)	
Fecha de egreso:					



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

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	Asociación de los niveles séricos de IL-10 e IL-6 medidos al ingreso a hospitalización con el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes críticos con SARS CoV 2.
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	Avenida Cuauhtémoc No. 330 Colonia Doctores Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México, 2020.
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Los pacientes graves con infección por el nuevo coronavirus 19 (2019-nCoV) progresaron rápidamente a insuficiencia respiratoria aguda, con requerimiento de ventilación mecánica y una mortalidad hospitalaria muy alta según los reportes de otros países. Aunado a la infección viral, los pacientes tienen una respuesta de inflamación a nivel pulmonar, manifestada por la producción de inmunoglobulinas que son proteínas que forman parte del sistema de defensa del organismo. La intención es buscar si existe asociación en la cantidad de estas inmunoglobulinas en las muestras de secreciones del pulmón y la sobrevida de los pacientes.
Procedimientos:	A partir de muestras de flemas se tomaron para un protocolo de inflamación realizado previamente en el hospital se analizarán de manera retrospectiva los datos.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Establecer el pronóstico de la enfermedad con el resultado.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se le hará llegar los resultados en forma personalizada a cada uno de los pacientes en el estudio y/o a su representante legal.
Participación o retiro:	Los pacientes o representantes legales serán libres de decidir participar o no en el estudio, previa autorización de consentimiento informado.
Privacidad y confidencialidad:	No se darán a conocer nombres, resultados, ni personas a las que se les evaluó.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Retroalimentación, seguimiento y pautas para el diagnóstico y tratamiento de delirium que serán acciones favorables para la institución.

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

Investigador Responsable:

JUAN CARLOS GUERRERO ESCOBAR, RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE LA ESPECIALIDAD MEDICINA CRÍTICA.

Matrícula: 97371430 Teléfono: 5530325662 Correo guerrero\_juan@live.com.mx

DRA. LAURA ROMERO GUTIERREZ

MÉDICO TITULAR A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS

Matrícula 99328158 Teléfono 5521046525 Correo electrónico laurelesrg@gmail.com

DR. LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO

MÉDICO TITULAR A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS.

Matrícula Teléfono 5536696082 Correo electrónico [lashmd@gmail.com](mailto:lashmd@gmail.com)

Colaboradores:

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

Nombre y firma del sujeto

**JUAN CARLOS GUERRERO ESCOBAR.**

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

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

**Clave: 2810-009-013**