



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE ISSSTE

“EL NIVEL DE INTERLEUCINA-6 BASAL EN LOS
PACIENTES FALLECIDOS CON INFECCIÓN POR SARS-
COV2 EN EL HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE
ISSSTE”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

DR. EDUARDO ANTONIO CHANONA TOALÁ

ASESORES:

DR. JOVANY CASTILLO AMADOR
DRA. RAQUEL MENDEZ REYES
DRA. MARIA DEL CARMEN MARIN ROMERO

CIUDAD DE MÉXICO; SEPTIEMBRE 2021



RPI (NUMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL): 303.2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

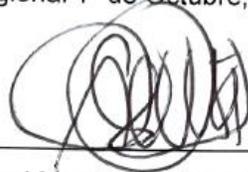
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Autorizaciones:





Dra. Celina Trujillo Esteves
 Coordinadora de Enseñanza e Investigación
 Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.



Dr. Miguel Martín Acuña Lizama.
 Jefe de Investigación
 Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

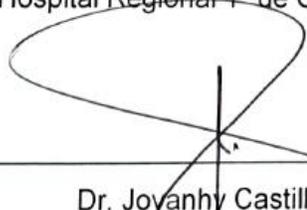




Dra. Raquel Méndez Reyes
 Profesora titular del curso de especialidad en Terapia Intensiva
 Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.



Dra. María del Carmen Marín Romero
 Profesor adjunto Especialista en Terapia Intensiva
 Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.



Dr. Jovanhy Castillo Amador
 Jefe del servicio y especialista en Terapia Intensiva
 Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres Rosalinda Toalá Serrano y Octavio Abadía Aguilar por ser los autores principales de mi vida; sus consejos, su amor y apoyo han dado como resultado que logre culminar un proyecto más.

A mi futura esposa Zulma Vera, que siempre estuvo a mi lado en los momentos difíciles para tenderme una mano, recibir un ¡eres el mejor!, siempre con su apoyo incondicional que se convierte en lo mejor de mi vida y el futuro perfecto que anhelo.

A mis compañeros y amigos, Salvador Uribe y Augusto Sosa que hicieron más amena esta travesía, siendo siempre un apoyo para lograr concluir con éxito este sueño.

Y a mis maestros que no solo contribuyeron con sus enseñanzas si no también su trato fraternal y orientación, favoreciendo nuestro crecimiento como persona y especialistas.

ÍNDICE

I. INTRODUCCION.....	9
II. ANTECEDENTES	10
III. OBJETIVOS.....	17
IV. MATERIAL Y METODOS.....	18
V. RESULTADOS.....	20
VI. DISCUSION.....	25
VII. CONCLUSIONES.....	28
VIII. LIMITACIONES.....	30
IX. ABREVIATURAS.....	31
X. REFERENCIAS	32
XI. ANEXOS	41

EL NIVEL DE INTERLEUCINA-6 BASAL EN LOS PACIENTES FALLECIDOS
CON INFECCIÓN POR SARS-COV2 EN EL HOSPITAL REGIONAL 1º DE
OCTUBRE ISSSTE

RESUMEN

Introducción. La pandemia de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lleva a alrededor de 26 millones de casos confirmados y más de 865.000 muertes, lo que presenta un enorme desafío para la salud pública. Se ha sugerido que el aumento de la IL-6 está directamente relacionada con la gravedad de la enfermedad, por ello, se ha empezado a estudiar como un marcador cuantitativo para un valor pronóstico.

Objetivo. Reportar los niveles basales de interleucina-6 de los pacientes que fallecieron con enfermedad por SARS-CoV2 internados en terapia intensiva, en el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE.

Material y métodos. Se emplearán los expedientes, datos clínicos, socioeconómicos y niveles de IL-6 de pacientes adultos en un rango de edad entre 18 a 85 años ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, del periodo junio a diciembre del 2021. Se empleará estadística descriptiva (porcentaje, desviación estándar, promedios) para las variables cualitativas chi cuadrada. Los datos se analizarán con el programa SPSS 22.

Resultados y conclusiones. Los niveles de IL-6 al ingreso de pacientes que fallecieron en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, el 36% estuvieron por debajo de 40pg/mL mientras que tan solo el 15% estuvieron con niveles por arriba de 80pg/mL, por lo que no se observó una significancia estadística entre el desenlace de los pacientes y los niveles de IL-6.

Palabras clave: SARS-CoV2, COVID-19, interleucina-6, mortalidad, pandemia.

ABSTRACT

Introduction. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) leads to around 26 million confirmed cases and more than 865,000 deaths, presenting a huge public health challenge. It has been suggested that the increase in IL-6 is directly related to the severity of the disease, therefore, it has begun to be studied as a quantitative marker for prognostic value.

Objective. To report the basal levels of interleukin-6 of patients who died with SARS-CoV2 disease hospitalized in intensive care, at the ISSSTE Regional Hospital 1° de Octubre.

Material and methods. The records, clinical, socioeconomic data and IL-6 levels of adult patients in an age range between 18 to 85 years admitted to the intensive care unit of the ISSSTE Regional Hospital 1° de Octubre, from June to December will be used. of 2021. Descriptive statistics (percentage, standard deviation, averages) will be used for the chi-square qualitative variables. The data will be analyzed with the SPSS 22 program.

Results and conclusions. IL-6 levels at admission of patients who died in the intensive care unit of the ISSSTE Regional Hospital 1° de Octubre, 36% were below 40pg/mL while only 15% had levels above 80pg/mL, so no statistical significance was observed between patient outcome and IL-6 levels.

Keywords: SARS-CoV2, COVID-19, interleukin-6, mortality, pandemic.

I. INTRODUCCION

La pandemia de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lleva a alrededor de 113 472 187 de casos confirmados y más de 2 520 653 muertes.¹ Lo que presenta un enorme desafío para la salud pública y los médicos de todo el mundo.

Aunque la infección a menudo es asintomática o se asocia con síntomas autolimitados de leves a moderados como fiebre, tos seca, mialgia y fatiga,^{2,3,4,5,6,7} un subconjunto de pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 desarrolla un estado hiperinflamatorio clínicamente grave o tormenta de citocinas (CS) en donde la afectación pulmonar y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), es una característica fundamental.^{2,8}

Aunque los componentes individuales del CS son variados, la IL-6 ha causado particular interés en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 después de ser identificada como el predictor más significativo de mortalidad en estudios retrospectivos recientes de supervivencia de pacientes con COVID-19.² En este documento, se revisará la comprensión actual del origen y los mecanismos del SC asociado con la infección por SARS-CoV-2, con especial atención a la implicación de IL-6 y discutiremos la utilidad potencial del marcador cuantitativo de la inflamación sistémica como valor predictivo de la enfermedad.

II. ANTECEDENTES

Los coronavirus representan una gran familia de virus respiratorios zoonóticos con ARN monocatenario, de sentido positivo y envueltos⁹. En los seres humanos, las infecciones por coronavirus suelen causar una enfermedad respiratoria leve, incluidos los resfriados estacionales, aunque algunos miembros de la familia pueden ser muy virulentos^{10,11}. Un nuevo coronavirus, síndrome respiratorio agudo severo - coronavirus 2 (SARS - CoV - 2), relacionado estructuralmente con el virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), surgió en diciembre de 2019 de Wuhan, China^{2, 12}. Su transmisión eficiente facilitó su propagación por todo el mundo, impulsada por el alto número reproductivo intrínseco de 2-2.5,^{1,13,14} transmisión comunitaria floreciente,^{15,16,17} y posible transmisión oculta durante el período de incubación presintomático. El 19 de enero de 2020 se informó del primer caso detectado en los USA¹² y el 11 de marzo de 2020, la OMS declaró el brote como una pandemia². Este es el tercer coronavirus zoonótico que infecta a los humanos en las últimas dos décadas¹⁸.

Los principales síntomas clínicos de COVID-19 son similares a los experimentados durante una infección de gripe estacional e incluyen fiebre, tos seca, dolor de cabeza, mialgia y otros. Las comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, las enfermedades respiratorias, la hipertensión y la edad pueden exacerbar las manifestaciones de la enfermedad^{19,20}. Tanto los casos de infecciones moderadas como graves por COVID-19 pueden resultar en neumonía con opacidades esponjosas en las tomografías computarizadas de tórax, edema pulmonar y acumulación de líquido pleural en los pulmones^{12,21}.

El brote de COVID-19 en curso está desafiando todos los aspectos de la vida diaria, incluida la implementación de la política de salud pública, la naturaleza de las interacciones sociales, la adaptación de la fuerza laboral a una “nueva normalidad” y la investigación médica y la infraestructura de atención clínica. Los modelos

matemáticos basados en los datos disponibles muestran que, ante la rápida expansión geográfica y una alta tasa de letalidad, es muy probable que incluso los sistemas de salud más avanzados se vean abrumados en las próximas semanas y meses²². Junto con las vacunas preventivas y las terapias antivirales será fundamental identificar terapias con pocas barreras para un rápido despliegue clínico.

Interleucinas (Interleucina 6)

Las interleucinas se descubrieron por primera vez en la década de 1970 como un subconjunto de un grupo más amplio de moléculas mensajeras celulares, las citocinas, que permiten que las células del sistema inmunológico se comuniquen entre sí y generen una respuesta coordinada y específica a un antígeno diana^{23,24,25}. Normalmente, las interleucinas son secretadas por las células del sistema inmunológico para localizar una célula "hostil" objetivo y unirse a ella a través de receptores específicos en la superficie celular^{26,27}. Este apego desencadena una cascada de eventos dentro de la célula objetivo que finalmente alteran el comportamiento de la célula. Además, las interleucinas poseen una variedad de funciones inmunomoduladoras que guían la maduración, diferenciación, migración y adhesión de las células del sistema inmunológico^{28,29}.

Asimismo, las interleucinas pueden ejercer acciones tanto inflamatorias como antiinflamatorias y pueden actuar como quimioatrayentes para las células T auxiliares, manteniendo una respuesta inmunitaria³⁰. Además, muchos miembros de la familia de las interleucinas están íntimamente involucrados en la defensa celular contra patógenos virales y son mediadores muy importantes de la respuesta fisiológica a la infección, contribuyendo significativamente a la fisiopatología de una amplia gama de enfermedades³¹. Como tal, las interleucinas pueden funcionar como posibles dianas terapéuticas.

IL-6 es una citoquina con funciones pleotrópicas que van desde la hematopoyesis y la regulación metabólica hasta la inflamación, la autoinmunidad y

la respuesta de fase aguda. La IL-6 modula las defensas del huésped a través de varios mecanismos de estimulación inmunológica: control de los monocitos y su diferenciación en macrófagos³¹, modulación de la diferenciación de células B dependiente de antígenos³², aumento de la producción de IgG por las células B³³ y promoción de la respuesta Th2 inhibiendo la polarización Th1³⁴. Varios estudios revelaron una fuerte correlación entre los niveles de IL-6 en el suero y la próxima insuficiencia respiratoria³⁵.

La actividad biológica de IL-6 está determinada por su potencial para activar genes diana que regulan la diferenciación celular, la supervivencia, la proliferación y la apoptosis. IL6 funciona como un regulador autocrino, paracrino y "similar a una hormona" de varios procesos biológicos normales y patológicos asociados con la inflamación, el metabolismo y la tumorigénesis local y sistémica. Sus propiedades pleiotrópicas están determinadas por un sistema de señalización único que incluye receptores de IL-6 (R) y moléculas de señalización aguas abajo. IL-6R consta de 2 cadenas: cadena de unión a IL6 (IL6-R α) y proteína transmembrana gp130 (glicoproteína de 130 kDa) (IL6-R β), que es un receptor de señal³⁸

IL-6 parece desempeñar un papel crucial entre todas las citocinas implicadas en la patogenia de CSS en IMID³² y COVID-19^{39,40,41}. La introducción de anticuerpos monoclonales (mAb) que inhiben estos receptores de citocinas con medicamentos como Tocilizumab y Sarilumab, en la práctica clínica ha sido un logro importante en el tratamiento de los IMID^{37,42} y, en los últimos años, en el tratamiento de pacientes críticos con CSS^{32,44}, incluido COVID-19^{40,44}.

Se demostró que incluso niveles de IL-6 moderadamente elevados por encima de 80 pg/ml eran suficientes para identificar a los pacientes infectados por COVID-19 con un alto riesgo de insuficiencia respiratoria⁴⁵. Además, el ácido nucleico sérico del SARS-CoV-2 (ARNAemia), que está fuertemente asociado con la tormenta de citocinas, está estrechamente correlacionado con niveles séricos extremadamente altos de IL-6⁴⁶. También se sugirió que la medición en serie de IL-6 circulante podría ser importante para identificar la progresión de la enfermedad o, cuando se evalúa inmediatamente después de la confirmación del diagnóstico de

COVID-19, puede predecir la próxima insuficiencia respiratoria o, alternativamente, la enfermedad asintomática entre los infectados con SARS-CoV-2 pacientes⁴⁷.

Por lo tanto, sería valioso explorar la contribución potencial de IL-6 en los eventos que ocurren durante la infección por SARS-CoV-2.

Relacion entre Interleucina 6 y COVID-2019

La IL-6 juega un papel crucial en la inmunopatogénesis de COVID-19 y está respaldada por datos de numerosos estudios que informan sobre concentraciones séricas aumentadas de esta citocina, principalmente en los casos graves^{3, 4, 5, 6, 8, 48,49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58}.

Un metanálisis de casos de COVID-19 (n = 1302) indica que el nivel de IL-6 fue 3 veces mayor en pacientes con COVID-19 grave frente a leve / moderado ($p < 0,001$), y que la concentración se correlaciona con el desarrollo de daño pulmonar bilateral ($p = 0,001$) y pirexia ($p = 0,001$)³⁵. Otros estudios han demostrado que el aumento de las concentraciones de IL-6 se asocia con la progresión del SDRA ($p = 0,03$) y el riesgo de muerte⁴. Según otro metanálisis⁵⁹ (9 estudios, 1426 pacientes), la concentración media de IL-6 en pacientes con COVID-19 grave fue significativamente mayor que en los casos no graves (la diferencia media fue de 38,6 pg/ml; ($p < 0,001$)). La metarregresión indica que el aumento de las concentraciones de IL-6 se asoció significativamente con un aumento de la mortalidad ($p = 0,03$).

El riesgo de desarrollar COVID-19 grave aumenta a concentraciones en suero de IL-6 > 55 pg / ml y el riesgo de muerte a valores > 80 pg / ml. En pacientes críticamente enfermos con COVID-19, el aumento de las concentraciones séricas de IL-6 se correlaciona con la extensión de la afectación pulmonar inflamatoria (> 50%) después de los datos de TC, y una caída significativa en los recuentos de CD4 + y CD8 + ⁵⁵.

Los datos de T Herold *et al.*⁵ muestra que el aumento de la concentración de IL-6 se asocia significativamente con la necesidad de soporte ventilatorio y el desarrollo previsto de insuficiencia respiratoria (IL-6 > 80 pg / ml, AUC = 0,98).

Laguna-Goya et al, encontraron que tener un nivel de IL-6 superior a 86 pg/ml o una relación SpO2/FiO2 inferior a 211 aumentó la probabilidad de morir de 7,2 % en la cohorte general al 26% o 32%, respectivamente.⁶¹

Lavillegrand et al, describió el nivel de IL-6 en el día 0 como una herramienta interesante para identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, ya que el área bajo la curva era 0,80 (IC95% [0,67-0,89]), el umbral óptimo de IL-6 era 212 pg/ml con una sensibilidad del 68% (IC 95% [47-89]) y una especificidad del 80% (IC95% [71-89]). El valor pronóstico de IL-6 fue influenciado por el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera dosis. Además, que los cambios de IL-6 entre el día 0 y el día 3-4 no fueron diferentes según el resultado.⁴³

Si bien, en general, la carga viral del SARS-CoV-2 no se correlaciona con la gravedad del COVID-19⁶⁰; el ARN del SARS-CoV-2 generalmente se detecta en el suero de pacientes con COVID-19 críticamente enfermos (ARNemia) en combinación con un marcado aumento de los niveles de IL6³⁶. Esto es consistente con el concepto de "sepsis viral" como la principal causa de CSS en COVID-19⁶².

Otros marcadores de mortalidad

En la guía provisional de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), actualizada el 3 de abril, se indica igualmente que la edad es un importante factor de riesgo para enfermedad grave, complicaciones y muerte y que los casos de muerte también fueron mayores para los pacientes con comorbilidades. En cuanto a los hallazgos de laboratorio destaca que linfopenia, neutrofilia, niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH) elevada, proteína C reactiva elevada y niveles

elevados de ferritina pueden estar asociados con una mayor gravedad de la enfermedad y que además el dímero D elevado y la linfopenia se han asociado con mortalidad⁶⁸.

El lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima que se encuentra en casi todas las células vivas. La LDH cataliza la conversión de lactato en piruvato y viceversa, ya que convierte el NAD⁺ en NADH y viceversa. La LDH se expresa ampliamente en los tejidos corporales, como las células sanguíneas y el músculo cardíaco. Dado que se libera durante el daño tisular, la LDH es un marcador de lesiones y enfermedades comunes como la insuficiencia cardíaca. Fei Zhou y colaboradores hallaron sobre un total de 191 pacientes valores promedios de 521 UI/L para no sobrevivientes versus 253,5 UL/L para sobrevivientes².

Dímero D, un producto de degradación de la fibrina presente en la sangre después de la degradación de un coágulo de sangre por fibrinólisis. Se llamó así porque contiene dos fragmentos D de la proteína fibrina unidos por un enlace cruzado. La concentración de dímero D se puede determinar mediante un análisis de sangre para ayudar a diagnosticar la trombosis. Desde su introducción en la década de 1990, se ha convertido en una prueba importante realizada en pacientes con sospecha de trastornos trombóticos. Un aumento de cuatro veces en la proteína es un fuerte indicador de mortalidad en quienes padecen COVID-19.

Zhou, et al mostró una mayor diferenciación entre los valores de D-dímero entre pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron: en una serie de 191 pacientes con COVID-19 (mediana 5,2 mg/L; rango IQ: 1,5 a 21,0 mg/L frente a 0,60 mg/L; rango QR: 0,3 a 1,0 mg/L; P < 0,001). Un análisis multivariable mostró que un valor de D-dímero mayor que 1,0 mg/L en el momento de ingresar fue una de las principales variables predictoras de mortalidad (OR 18,42, IC95% 2,64 a 128,55; P = 0,0033)².

La ferritina es una proteína intracelular universal que almacena hierro y lo libera de forma controlada. La ferritina plasmática es un marcador indirecto de la cantidad total de hierro almacenado en el cuerpo y se utiliza como prueba de diagnóstico para la anemia por deficiencia de hierro. Se ha observado que un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave podría desarrollar “síndrome de tormenta de citoquinas”. La linfocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH) es un síndrome hiperinflamatorio poco conocido que se caracteriza por una elevadísima y mortal concentración de citoquinas plasmáticas. Según estudios recientes hallaron valores de ferritina con una media de 1.297,6 ng/ml en no sobrevivientes frente a 614,0 ng/ml en sobrevivientes. Otros autores obtuvieron valores de 800,4 ng/ml en pacientes severos versus 523,7 ng/ml en pacientes no severos; 1.435,3 ng/ml en no sobrevivientes versus 503,2 ng/ml en sobrevivientes (ambos con $p < 0,001$)^{2,69}.

III. OBJETIVOS

a) GENERAL

Reportar los niveles basales de interleucina-6 de los pacientes que fallecieron con enfermedad por SARS-CoV2 internados en terapia intensiva, en el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE.

b) ESPECIFICOS

Identificar las características demográficas, SOFA y SAPS II a su ingreso en los pacientes con enfermedad por SARS-CoV2 internados en terapia intensiva, en el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE.

Identificar los niveles basales de DHL, Dimero D y Ferritina de los pacientes con enfermedad por SARS-CoV2 internados en terapia intensiva, en el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE.

Reportar la mortalidad de los pacientes con enfermedad por SARS-CoV2 internados en terapia intensiva, en el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE.

IV. MATERIAL Y METODOS

a) DISEÑO TIPO Y POBLACION DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, analítico y retrospectivo en el que se incluyeron expedientes de pacientes adultos derechohabientes y no derechohabientes del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, ingresados a la unidad de cuidados intensivos por infección con SARS CoV2 y que contaran con niveles de IL-6 a su ingreso, en un rango de edad entre 18 a 85 años de edad en el periodo comprendido del 1° de junio al 31 de diciembre del 2020.

b) MUESTRA

Los datos generales de los pacientes y los estudios clínicos serán tomados de los expedientes. El número de la muestra será a conveniencia del investigador y, se acumularán según el número de casos acumulados de pacientes infectados con SARS CoV2, en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE.

i. Criterios de inclusión.

a. Expedientes de pacientes:

- i. Derechohabientes y no derechohabientes del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE.
- ii. Ingresados a la unidad de cuidados intensivos por infección con SARS CoV2.
- iii. Pacientes de edad mayor de 18 años sin distinción de sexo.
- iv. Pacientes que cuente con medición de los niveles basales de IL-6

ii. Criterios de exclusión.

a. Expedientes de pacientes:

- i. Incompletos.
 - ii. Pacientes transferidos a otra unidad u hospital.
 - iii. Pacientes que solicitaron alta voluntaria.
- iii. Criterios de eliminación.
 - a. Expedientes de pacientes:
 - i. Con causa de fallecimiento no asociada a SARS-COV2

c) PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO

Los datos serán agrupados y colectados en una base de datos en Excel. Se empleará estadística descriptiva (porcentaje, desviación estándar, promedios) para las variables cualitativas Chi-cuadrado de Pearson. Los datos se analizarán con el programa SPSS 22.

V. RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1º de junio al 31 de diciembre del 2020, se registró un ingreso de 120 pacientes a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE, de los cuales 68 (56%) pacientes fueron ingresados con el diagnóstico de Neumonía Atípica por SARS-COV2, de los anteriores solo 64 pacientes contaban con expediente completo por lo que fueron incluidos en el presente estudio.

Cuadro 1. Características demográficas del grupo.

VARIABLE	FRECUENCIA n=64 (%)
Genero	
Femenino	18 (28)
Masculino	46 (72)
Edad (años)*	52 ± 12
SOFA puntaje*	9 ± 4
SAPS II puntaje*	46 ± 18
DIAS ESTANCIA EN UCI	16 ± 11
COMORBILIDADES	
DM2	4 (6)
HAS	9 (14)
DM2, HAS	9 (14)
DM2, Enfermedad pulmonar	1 (2)
HAS, Enfermedad pulmonar	1 (2)
HAS, Enfermedad cardiovascular	1 (2)
Enfermedad cardiovascular	1 (2)
Ninguna	35 (55)
Otras (epilepsia, LES)	3 (5)
Desenlace	
Vivo	31 (48)
Defunción	33 (52)

SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*;
DM2: Diabetes tipo 2; HAS: Hipertensión Arterial Sistémica; LES: Lupus eritematoso sistémico.

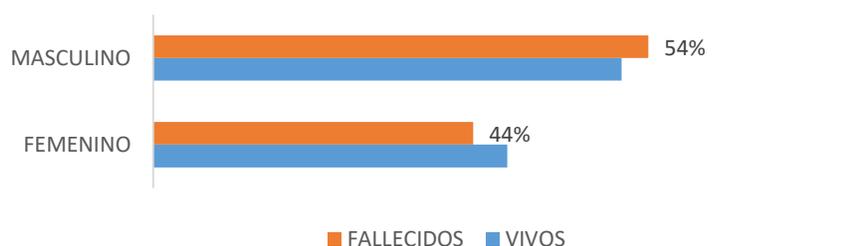
Fuente: Expedientes clínicos de UCI, Hospital Regional 1º Octubre

*Desviación estándar

De estos fueron 64 correspondieron al sexo femenino 18 (28%) y 46 (72%) sexo masculino, con una media de edad de 52 años para ambos, con un SOFA promedio de 9 puntos y un SAPS II de 46 puntos para ambos grupos, la estancia promedio en UCI fue de 16 días, siendo la hipertensión arterial sistémica y la DM2 las comorbilidades predominantes, registrándose una mortalidad general del 52% (cuadro 1).

El 54% de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos con el diagnóstico de Neumonía por SARS-COV2 fueron del sexo masculino, registrándose una mayor mortalidad en estos (54% vs 44%) en comparación al sexo femenino.

Figura 1. Mortalidad de acuerdo a género.



Fuente: Expedientes clínicos de UCI, Hospital Regional 1º Octubre

En cuanto los niveles bioquímicos de IL-6, Dímero D y Ferritina al ingreso a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE de los pacientes con SARS-COV2 no se les encontraron una significancia estadística en relación a su desenlace (cuadro 2).

Con respecto a la DHL en relación a mortalidad presento un *valor de p* de 0.006, reportando una mayor mortalidad en paciente con LDH mayor de 300u/L (cuadro 2).

Cuadro 2. Resultados

VARIABLE	DESENLACE		TOTAL n=64
	VIVOS	FALLECIDOS	
IL-6			
<40	22	23	45
40-80	5	0	5
>80	4	10	14
DIMERO D			
<1000	14	12	26
>1000	17	21	38
FERRITINA			
<500	24	19	43
>500	7	14	21
LDH			
<300	3	3	6
>300*	28	30	58

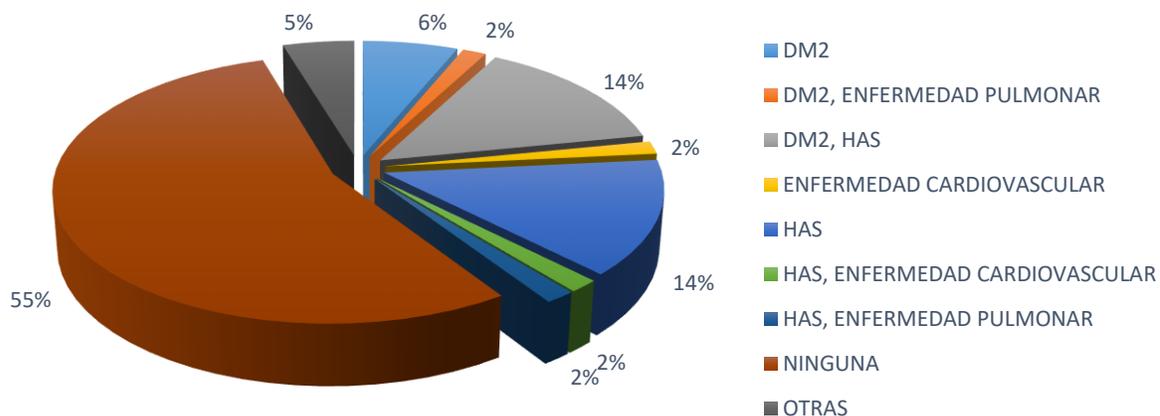
IL6: Interleucina 6; LDH: Deshidrogenasa láctica.

Fuente: expedientes clínicos de UCI, Hospital Regional 1º Octubre

*valor $p < 0.05$

En relación a las comorbilidades, se encontró que la mayoría (55%) de los participantes eran previamente sanos. Las comorbilidades más frecuentes entre los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos incluidos en el estudio son Hipertensión Arterial Sistémica (14%), Combinación de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica (14%) y Diabetes Mellitus tipo 2 (6%) (figura 2).

Figura 2. Comorbilidades en SARS-COV2



DM2: Diabetes tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; LES: Lupus eritematoso sistémico.
Fuente: expedientes clínicos UTI, Hospital Regional 1º Octubre

Cuadro 3. Comorbilidades

COMORBILIDADES	VIVOS	FALLECIDOS	TOTAL N=64
DM2	3	1	4
DM2, Enfermedad pulmonar	0	1	1
DM2, HAS	3	6	9
Enfermedad cardiovascular	0	1	1
HAS	4	5	9
HAS, Enfermedad cardiovascular	1	0	1
HAS, Enfermedad pulmonar	0	1	1
Ninguna	19	16	35
Otras (Epilepsia, LES)	1	2	3

DM2: Diabetes tipo 2; HAS: Hipertensión arterial sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico.
Fuente: expedientes clínicos UTI, Hospital Regional 1º Octubre

A la vez, no se encontró una significancia estadística en cuanto las comorbilidades y el desenlace de los pacientes hospitalizados por SARS-COV2 (cuadro 3).

VI. DISCUSION

La neumonía atípica por SARS-COV2 representa un problema de salud a nivel mundial que se acompaña de una serie de repercusiones médico-sociales, con efectos económicos y una mortalidad elevada en pacientes críticamente enfermos. Diversas organizaciones a nivel mundial como la OMS, OPS e instituciones de salud pública locales han identificado una mayor incidencia de casos graves en pacientes del sexo masculino y portadores de comorbilidades, principalmente hipertensión arterial sistémica, esto documentado en las presentes guías de la CDC. En el presente estudio realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional 1º de Octubre se encontró una similitud demográfica y estadística como lo reportado en la literatura médica actual nacional e internacional.

En la enfermedad respiratoria grave por coronavirus 19 se liberan una gran cantidad de mediadores que producen que esta enfermedad se complique y sea potencialmente mortal; tras la fase inicial de infección precoz algunos pacientes presentan una respuesta proinflamatoria con activación de macrófagos, neutrófilos y mastocitos, mediada fundamentalmente a través de la IL-1 e IL-6; la interleucina-6 ha sido considerada como uno de los marcadores pronósticos de mayor importancia en comparación a otros (LDH, Ferritina, Dímero D y PCR), Marie Del Valle et al evidenciaron en su estudio que incluyo 1484 paciente encontraron que la IL-6 fue unos de los marcadores de pronóstico de supervivencia más sólidos superando a la PCR, el dímero D y la ferritina, después de ajustar las características demográficas y comorbilidades.

Herold y colaboradores encontraron que concentraciones de IL-6 mayores de 80 pg/mL se relacionó de forma significativa con la necesidad de soporte ventilatorio y el desarrollo previsto de insuficiencia respiratoria. En el metanálisis desarrollado por Aziz M et al. en el 2020 que incluyeron un total de 9 estudios, para un total de 1426 pacientes encontraron que la concentración media de IL-6 en pacientes con COVID-19 grave fue significativamente mayor que en los casos no graves (la

diferencia media fue de 38,6 pg/mL; ($p < 0,001$). Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró una significancia estadística en cuanto mortalidad y las cifras elevadas de IL-6, esto considerando la muestra de 64 pacientes que se incluyeron para nuestro estudio con un corte de 40 pg/mL y 80 pg/mL.

En cuanto otros marcadores pronósticos de la enfermedad, Fei Zhou y colaboradores hallaron sobre un total de 191 pacientes valores promedios de deshidrogenasa láctica (LDH) de 521 UI/L para no sobrevivientes versus 253,5 UI/L para sobrevivientes. Han Y et al. en un estudio retrospectivo observacional que incluyeron 107 pacientes demostraron que la LDH fue el único marcador que predijo significativamente el ingreso en las UCI, el desarrollo de SIRA y la mortalidad, con un corte de 344.5 UI/L con una alta especificidad (96,9%) y una sensibilidad de (68.8%). En nuestro estudio se encontró que la deshidrogenasa láctica (LDH) al ingreso fue el única que demostró una significancia estadística ($p=0.006$) con un corte de 300 UI/L para los pacientes con menos posibilidad de sobrevivencia y desenlace fatal. Sirvent JM, et al. hallaron al igual que nosotros, en un estudio observacional y retrospectivo que incluyeron 168 pacientes con SIRA grave y moderado por SARS-COV2 que la LDH fue significativamente más altas en los pacientes que fallecieron respecto de los supervivientes en UCI. De estos hallazgos se desprende una aplicabilidad clínica inmediata como es que la LDH pueden marcar un pronóstico en este tipo de pacientes.

En cuanto al desenlace de los pacientes durante los primeros 6 meses de inicio de la pandemia, se encontró una mortalidad de 51.6% ($n=33$) de un total de 64 pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE, semejante a la mortalidad registrada a nivel nacional e internacional en ese periodo de tiempo, al respecto Álvarez-Maldonado P, et al en un estudio de cohorte observacional en una unidad de cuidados intensivos en el mismo periodo de tiempo que nuestro estudio y con características similares registraron una mortalidad de 65.2%.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Se realizó en un solo centro con un tamaño de muestra limitado, esto debido en gran medida a que la IL-6 es un estudio subrogado de alto costo, por lo que se incluyeron en nuestro análisis lo recabado en un periodo de 6 meses. La neumonía por SARS-COV2 se ha propagado rápidamente y tiene un amplio espectro de gravedad. Un estudio de cohorte más grande de pacientes con COVID-19 ayudaría a definir mejor las características clínicas, marcadores bioquímicos y los factores de riesgo de la enfermedad.

VII. CONCLUSIONES

- Los niveles de IL-6 al ingreso de pacientes que fallecieron (36%) en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE, estuvieron por debajo de 40 pg/ml mientras que tan solo el 15% estuvieron con niveles por arriba de 80 pg/ml,
- En los sobrevivientes la cifra que manejaron en promedio fue de 34.3 pg/ml
- No se observó una significativa estadística entre el desenlace de los pacientes y los niveles de IL-6.

En cuanto los objetivos específicos:

- Se concluye que las características demográficas de los ingresados a la unidad de cuidados intensivos, que la neumonía por SARS-COV2 al igual que lo reportado a nivel mundial afecta en la mayoría pacientes del sexo masculino previamente sanos, seguido de pacientes portadores de hipertensión arterial sistémica y Diabetes tipo 2, los cuales ingresan en su mayoría con compromiso respiratorio como única disfunción orgánica, dando un puntaje SOFA bajo, siendo el SAPS II el de mejor evaluación en cuanto la severidad del cuadro.
- En lo referente a otros marcadores de inflamación, se observó una mayor asociación entre los niveles elevados de LDH y mortalidad, incluso con un corte menor (mayor de 300 UI/L) a lo reportado en la literatura, siendo este, el único en comparación a IL-6, Ferritina y dímero D con un peso estadístico significativo y con un menor costo para su realización.
- Durante los primeros 6 meses de manejo de pacientes con Neumonía por SARS-COV2 en la unidad de cuidados intensivos, la tasa de

mortalidad observada fue del 52% (33) similar a la mundial e incluso menor a lo reportado en otros hospitales en el mismo periodo de tiempo que este estudio, considerando que la mortalidad con el tiempo fue reduciendo gracias a los avances en cuanto su manejo y el surgimiento de vacunas.

VIII. LIMITACIONES

Nuestro estudio se realizó en un solo centro con un tamaño de muestra limitado, esto en gran medida a que la IL-6 es un estudio subrogado de alto costo, por lo que se incluyeron en nuestro análisis lo recabado en un periodo de 6 meses, esto pudiendo ser un factor importante para no poder generalizar los resultados obtenidos.

Por otra parte, siendo un estudio retrospectivo y transversal, no se dio seguimiento posterior al egreso de la UCI, pudiéndose documentar una mortalidad mayor durante su periodo de convalecencia en otros servicios o en su domicilio pudiendo constituir futuras líneas de investigación al incluir estas características.

Otro punto a considerar en este estudio, es que no se incluyó el tiempo de evolución de la enfermedad, desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso a la UCI, así como el tratamiento previo ni el tiempo de estancia en otros servicios, pudiendo ser un factor importante en el desenlace y los marcadores bioquímicos a su ingreso.

La neumonía por SARS-COV2 tiene un amplio espectro de gravedad. Un estudio más grande de pacientes con COVID-19 y que considere estas limitantes para reducir sesgos, ayudaría a definir mejor las características clínicas, marcadores bioquímicos y los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad grave e impactar en su mortalidad.

IX. ABREVIATURAS

ARN = Ácido ribonucleico

ALT = Alanina aminotransferasa

AST = Aspartato aminotransferasa

AUC = Área bajo la curva

COVID-19 = Coronavirus 2019

CS = Tormenta de citocinas

CSS = Síndrome de tormenta de citocinas

GP130 = Glicoproteína 130

IgG = Inmuno globulina G

IL-6 = Interleucina 6

IL-6R = Receptor de IL-6

IMID = Enfermedades inflamatorias inmunomediadas

KDa = Kilo daltons

LDH = Deshidrogenasa Láctica

mAb = Medicamentos monoclonales

MERS = Síndrome respiratorio de oriente medio

OMS = Organización mundial de la salud

PCR = Reacción en cadena de polimerasa

SARS-CoV2 = Síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2

SARS = Síndrome respiratorio agudo severo

SDRA = Síndrome de distress respiratorio aguda

SHLH = linfocitosis hemofagocítica secundaria

SpO₂/FiO₂ = Relación saturación parcial de oxígeno/ Fracción inspirada de oxígeno

TC = Linfocitos citotóxicos

TH1 = Linfocitos T helper 1

TH2 = Linfocitos T helper 2

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

X. REFERENCIAS

1. WHO. Weekly epidemiological update - 2 March 2021.
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---2-march-2021> (accessed 05 March 2021).
2. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062.
3. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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*. 2020;180(7):934–43.
5. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, Klein M, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients [Internet]. *bioRxiv*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>
6. Chen G., Wu D., Guo W.Z., Cao Y., Huang D., Wang H. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Investig*. 2020;130:2620–9.
7. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9.

8. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–8.
9. Woo P.C., Lau S.K., Huang Y., Yuen K.Y. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2009;234:1117–27.
10. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929–36.
11. Weiss S.R., Leibowitz J.L. Coronavirus pathogenesis. *Adv. Virus Res.* 2011;81:85–164.
12. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
13. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199-207.
14. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill [Internet].* 2020;25(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>
15. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-23.
16. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med.* 2020;382(9):872-4.
17. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 - United States, january-february 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(9):245-6.

18. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707–8.
19. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020:e3319.
20. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;(382):1708–20.
21. Xu X., Yu C., Qu J., Zhang L., Jiang S., Huang D. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2020;(47):1275–80.
22. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):669–77.
23. Yoshimoto T., Morishima N., Okumura M., Chiba Y., Xu M., Mizuguchi J. Interleukins and cancer immunotherapy. *Immunotherapy.* 2009;5:825–44.
24. Akdis M., Burgler S., Cramer R., Eiwegger T., Fujita H., Gomez E., Klunker S., Meyer N., O'Mahony L., Palomares O., et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127:701–21.
25. Tayal V., Kalra B.S. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics, an update. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;579:1–12.
26. Guo L., Junttila I.S., Paul W.E. Cytokine-induced cytokine production by conventional and innate lymphoid cells. *Trends Immunol.* 2012;33:598–606.
27. Wheeler V.S. Interleukins: The search for an anticancer therapy. *Semin. Oncol. Nurs.* 1996;12:106–14.

28. Rutz S., Ouyang W. Regulation of interleukin-10 and interleukin-22 expression in T helper cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2011;23:605–12.
29. Sahoo A., Im S.H. Interleukin and interleukin receptor diversity: Role of alternative splicing. *Int. Rev. Immunol.* 2010;29:77–109.
30. Banchereau J., Pascual V., O'Garra A. From IL-2 to IL-37: The expanding spectrum of anti-inflammatory cytokines. *Nat. Immunol.* 2012;13:925–31.
31. Chomarat P., Banchereau J., Davoust J., Palucka A.K. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat. Immunol.* 2000;1:510–4.
32. Urashima M., Chauhan D., Hatziyanni M., Ogata A., Hollenbaugh D., Aruffo A. CD40 ligand triggers interleukin-6 mediated B cell differentiation. *Leuk. Res.* 1996;20:507–15.
33. Yang R., Masters A.R., Fortner K.A., Champagne D.P., Yanguas-Casas N., Silberger D.J. IL-6 promotes the differentiation of a subset of naive CD8+ T cells into IL-21-producing B helper CD8+ T cells. *J. Exp. Med.* 2016;213:2281–2291.
34. Diehl S., Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol.* 2002;39:531–6.
35. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1–9.
36. Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1937-42.

37. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954.
38. Heink S., Yogev N., Garbers C. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH17 cells [published correction appears in *Nat Immunol*. 2017 Mar 22;18(4):474] *Nat Immunol*. 2017;18(1):74–85.
39. Pappu R., Ramirez-Carrozzi V., Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: Critical players in host defence and inflammatory diseases. *Immunology*. 2011;134:8–16.
40. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(8):959–70.
41. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368 (6490): 473–4.
42. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537.
43. Lavillegrand J-R, Garnier M, Spaeth A, Mario N, Hariri G, Pilon A, et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):9.
44. Choy E.H., De Benedetti F., Takeuchi T., Hashizume M., John M.R., Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335–45.

45. Koch C., Barrett D., Teachey T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Exp Rev Clin Immunol.* 2019;15:813–22.
46. Liu B., Li M., Zhou Z., Guan X., Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111:102452.
47. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med. Mal. Infect.* 2020;50(4):382–3.
48. Liu Y, Zhang C, Huang F, Yang Y, Wang F, Yuan J, et al. Elevated plasma level of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev [Internet].* 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/nsr/nwaa037>
49. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020;55(102763):102763.
50. Huang Y., Tu M., Wang S. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis [published online ahead of print, 2020 Feb 27] *Travel Med Infect Dis.* 2020:101606.
51. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 [Internet]. *bioRxiv.* 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
52. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827.

53. Zhu W, Xie K, Lu H, Xu L, Zhou S, Fang S. Initial clinical features of suspected coronavirus disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *J Med Virol.* 2020;92(9):1525–32.
54. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020;13(6):1077–86.
55. Wenjun W, Xiaoqing L, Sipei W, Puyi L, Liyan H, Yimin L, et al. The definition and risks of Cytokine Release Syndrome-Like in 11 COVID-19-Infected Pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis [Internet]. *bioRxiv.* 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.26.20026989>
56. Li Y., Hu Y., Yu J., Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab Invest.* 2020;100(6):794–800.
57. Zhu Z., Cai T., Fan L. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis.* 2020;95:332–9.
58. Wan S., Yi Q., Fan S. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020;189(3):428–37.
59. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(11):2283–5.
60. Toniati P., Piva S., Cattalini M. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568.

61. Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasa-Lazaro M, Ramirez-Fernandez A, Naranjo L, et al. IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):799-807.e9.
62. Li H., Liu L., Zhang D. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517–20.
63. Khinda, J., Janjua, N. Z., Cheng, S., van den Heuvel, E. R., Bhatti, P., & Darvishian, M. (2021). Association between markers of immune response at hospital admission and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of medical virology*, 93(2), 1078–98.
64. Coronavirus [Internet]. Who.int. [citado el 12 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>
65. Cáceres-Bernaola U, Becerra-Núñez C, Mendivil-Tuchía de Tai S, Ravelo-Hernández J. Neumonía por COVID-19 y uso de tocilizumab. *An Fac Med (Lima Peru : 1990)* [Internet]. 2020;81(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v81i2.17893>
66. Zhou J, He W, Liang J, Wang L, Yu X, Bao M, et al. Association of interleukin-6 level with morbidity and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Jpn J Infect Dis* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7883/yoken.JJID.2020.463>
67. Weekly operational update on COVID-19 - 1 February 2021 [Internet]. Who.int. [citado el 12 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---1-february-2021>
68. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Cdc.gov. 2021 [citado el 12 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

69. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. SSRN Electron J [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3541136>

XI. ANEXOS



“INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO”
FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Edad:		Sexo:	
		1.-Masculino	2.-Femenino
SOFA:	SAPS II:	Días de Hospitalización en UCIA:	
IL-6 al ingreso:	IL-6 al 3er día:	IL-6 a 7º día:	
1.-menor de 40pg/ml	1.-menor de 40pg/ml	1.-menor de 40pg/ml	
2.-40-80pg/ml	2.-40-80pg/ml	2.-40-80pg/ml	
3.-mayor de 80pg/ml	3.-mayor de 80pg/ml	3.-mayor de 80pg/ml	
Dimero D	Ferritina	DHL	
1.-menor de 1000ng/mL	1.-menor de 500ng/mL	1.-menor de 300u/L	
2.-mayor de 1000ng/mL	2.-mayor de 500ng/mL	2.-mayor de 300u/L	
Comorbilidades:			
1.-Hipertensión Arterial Sistémica			
3.-Diabetes Mellitus			
2.-Enfermedad cardiovascular			
4.-Enfermedades cerebrovasculares			
5.-Enfermedad renal crónica			
6.-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica			
Complicaciones:			
1.- Paro cardiorrespiratorio			
2.-Muerte.			
Motivo de egreso:			
1.-Mejoría			
2.- Defunción			