

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ESPAÑOL
TERAPIA INTENSIVA “DR. ALBERTO VILLAZÓN”

TESIS DE POST-GRADO:

**BIOMARCADORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD HOSPITALARIA
DE LOS PACIENTES CRÍTICOS CON NEUMONÍA POR COVID-19
INGRESADOS A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL
ESPAÑOL.**

PRESENTA:
Dra. Angélica Blanco García

ASESOR:
Dr. José Miguel Gómez Cruz

Ciudad de México, febrero 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.

Título: Biomarcadores asociados con la mortalidad hospitalaria de los pacientes críticos con neumonía por covid-19 ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español.

Identificación de los Investigadores.

Asesor:

Dr. José Miguel Gómez Cruz

Médico Adscrito de Terapia Intensiva

Hospital Español

Teléfono: 55 45 54 6327 correo electrónico: josemiguel95@gmail.com

Tesista:

Dra. Angélica Blanco García

Residente de quinto año de Medicina Crítica

Hospital Español

Teléfono: 3311638369

Correo electrónico: merlet09@gmail.com

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a mi esposo Rafael por apoyarme una vez más en otra aventura, y estar siempre presente en cada una de mis decisiones.

Agradezco al Hospital Español por la oportunidad, para bien o para mal fue una experiencia de vida.

Índice.

Resumen Estructurado	5
Marco Teórico	6
Justificación	10
Planteamiento del Problema	11
Objetivos	12
Hipótesis	13
Material y Métodos	14
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	14
Definición operacional de Variables	15
Procedimientos	18
Aspectos Éticos	19
Recursos	21
Cronograma de Actividades	21
Análisis Estadísticos	22
Discusión	25
Conclusión	26
Bibliografía	27

Resumen Estructurado.

Título: Biomarcadores asociados con la mortalidad hospitalaria de los pacientes críticos con neumonía por covid-19 ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español.

Introducción.

En diciembre de 2019, se identificó un nuevo coronavirus, denominado Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La enfermedad epidémica causada por el SARS-CoV-2 es llamada enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19).

El reconocimiento de los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad es fundamental para identificar las poblaciones de alto riesgo. Múltiples estudios se han realizado para determinar dichos factores de riesgo, dentro de los cuales se encontró un predominio masculino, comorbidos como hipertensión, diabetes mellitus, seguido por enfermedad coronaria. A su mismo algunas variables fueron asociadas con la progresión de la enfermedad a severidad y con aumento a la mortalidad, como la edad > 60 años; tener al menos 1 comorbilidad; linfopenia; puntuación más alta en la evaluación de insuficiencia orgánica secuencial de admisión (SOFA, por sus siglas en inglés); y algunos biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR) elevada, dímero D (el producto de degradación de la fibrina reticulada) >1 µg / ml, niveles séricos elevados de interleucina (IL) -6, troponina I cardíaca de alta sensibilidad y la deshidrogenasa láctica (DHL) de igual manera en rangos elevados. Se identificó que los paciente obesos son particularmente vulnerables, siendo identificado un índice de masa corporal >40 kg / m² como un factor de riesgo para hospitalización.

Objetivo General.

Evaluar la asociación de los linfocitos, proteína C reactiva, ferritina, Velocidad de sedimentación y dímero D con la mortalidad en COVID-19.

Materiales y Métodos.

Tipo de estudio: Cohorte histórica, Observacional, longitudinal, prospectivo, retroactivo, Analítico. **Universo de trabajo:** Paciente con insuficiencia respiratoria aguda definida como PaO₂ < 60mmHg con o sin hipercapnia, que no mejore con oxigenoterapia con alto flujo y fatiga o agotamiento de la musculatura respiratoria que cuenten con prueba positiva para COVID-19.

Técnica de muestreo: no probabilístico secuencial. **Procedimiento:** Previa autorización por parte del comité de Ética del Hospital, se solicitará la lista de paciente de ingreso a terapia intensiva del Hospital Español del periodo de marzo a octubre del 2020. Se revisará el historial de laboratorio para recabar los resultados de biomarcadores (a su ingreso, el parámetro más alto y el mínimo durante su estancia en UTI) y expediente clínico electrónico.

Recursos e infraestructura: proporcionados por el Hospital Español y por los investigadores.

Experiencia del grupo: El investigador responsable y tesista tienen experiencia en el desarrollo de estudios similares.

Tiempo de desarrollo: 4 meses.

Marco Teórico.

En diciembre de 2019, se identificó un nuevo coronavirus, denominado Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La enfermedad epidémica causada por el SARS-CoV-2 es llamada enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19). La presencia de COVID-19 se manifestó desde síntomas asintomáticos / leves hasta enfermedad grave y muerte. La infección viral se expandió internacionalmente y la OMS anunció una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional en marzo del 2020.

Las rutas de transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 incluyen la inhalación directa de gotitas contaminadas liberadas al medio ambiente al estornudar o toser, y la transmisión por contacto a través de la mucosa oral, nasal y ocular.

Los coronavirus se dividen en cuatro subfamilias que incluyen alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus alfa y beta se originan en mamíferos, mientras que los coronavirus gamma y delta se han identificado en cerdos y aves. Los beta-coronavirus también se llaman murciélago-coronavirus. Debido a su similitud morfológica con una corona solar bajo un microscopio electrónico (en forma de corona), el virus se denominó coronavirus. Tal apariencia se debe a la glicoproteína en pico S que irradia el virus de la superficie viral. Los estudios han revelado que la glicoproteína de pico de la membrana externa es el principal factor de adhesión viral que interactúa con los receptores de la célula huésped, como la enzima convertidora de angiotensina humana 2, Ezrin, CD26, ciclofilinas y otros factores de adhesión celular.

La enzima convertidora de angiotensina humana 2, conocida como el principal receptor de la proteína S viral, proporciona el punto de entrada para que el SARS-CoV-2 capture e infecte una amplia gama de células humanas. Dicha enzima se encuentra en muchos tipos de células y tejidos, incluidos los pulmones, los vasos sanguíneos, el corazón, el hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal. También está presente en el epitelio que reviste el pulmón, la nariz y la boca. Es muy abundante en los neumocitos tipo 2, las células más importantes ubicadas en los alvéolos, donde el oxígeno se intercambia con el

dióxido de carbono. La regulación de la presión arterial y la inflamación son sus principales funciones a través de la conversión de angiotensina II (Ang II) en otras moléculas que neutralizan sus efectos.

Además de las enfermedades respiratorias, que pueden estar asociadas como neumonía, sepsis o insuficiencia respiratoria, la evidencia sugiere que el COVID-19 también puede presentarse en manifestaciones dermatológicas, neurológicas, alteraciones de la coagulación, cardíacas, gastrointestinales entre otras. Dichas manifestaciones se relacionan con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina humana 2 y a la liberación excesiva de citocinas.¹

La clínica que se presenta, va desde pacientes asintomático, de leve a moderado con tos, fiebre y fatiga, hasta una enfermedad severa con neumonía y lesión pulmonar aguda. En su presentación más crítica se caracteriza de choque séptico y falla multiorgánica.

El reconocimiento de los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad es fundamental para identificar las poblaciones de alto riesgo. Múltiples estudios se han realizado para determinar dichos factores de riesgo, dentro de los cuales se encontró un predominio masculino, comorbidos como hipertensión, diabetes mellitus, seguido por enfermedad coronaria. A si mismo algunas variables fueron asociadas con la progresión de la enfermedad a severidad y con aumento a la mortalidad, como la edad > 60 años; tener al menos 1 comorbilidad; linfopenia; puntuación más alta en la evaluación de insuficiencia orgánica secuencial de admisión (SOFA, por sus siglas en ingles); y algunos biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR) elevada, dímero D (el producto de degradación de la fibrina reticulada)>1 µg / ml, niveles séricos elevados de interleucina (IL) -6, troponina I cardíaca de alta sensibilidad y la deshidrogenasa láctica (DHL) de igual manera en rangos elevados. Se identificó que los paciente obesos son particularmente vulnerables, siendo identificado un índice de masa corporal >40 kg / m² como un factor de riesgo para hospitalización.²

El diagnóstico clínico de COVID-19 se basa en las manifestaciones clínicas, los síntomas comunes incluyen tos, fiebre y dificultad respiratoria, aunque otros síntomas multiorgánicos han sido documentados. El diagnóstico molecular del genoma viral es mediante RT-PCR, radiografía de tórax o tomografía

computarizada y análisis de sangre serológicos. Las anomalías de laboratorio más comunes en pacientes con RT-PCR positiva son linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, PCR elevada y marcadores inflamatorios, biomarcadores cardiacos elevados, albúmina disminuida, alteraciones en las pruebas de función renal y hepática.¹

Durante el transcurso de esta pandemia se han realizado varios estudios para determinar cuáles son los biomarcadores más importante relacionados con COVID-19, con el fin de identificar los más importantes en la práctica clínica, que nos ayudan con el pronóstico de la enfermedad.

En un estudios retrospectivo de las características clínicas e inmunológicas en pacientes con COVID-19 de Chen y colaboradores encontraron que la linfopenia ($0.7-1.1 \times 10^9/l$), hipoalbuminemia ($<32g/L$), elevación de DHL ($200-707U/L$), alanina aminotrasferrasa (ALT $13.3-50 U/L$), PCR ($14-165mg/L$), ferritina ($337-2036 \mu g/L$) y dímero D ($0.3-18.7 \mu g/mL$), son biomarcadores y parámetros bioquímicos alterados en la enfermedad moderada a severa.³

En el Metanálisis de 6320 pacientes de Elshazli y colaboradores buscaron marcadores hematológicos e inmunológicos relacionados con COVID-19 para su diagnóstico y pronostico, donde obtuvieron que niveles elevados de glóbulos blancos, recuento de neutrófilos, dímero D, tiempo de protrombina prolongado (TP), fibrinógeno, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la procalcitonina (PCT), la IL-6 y la IL-10 tuvieron mayores probabilidades de progresión a un fenotipo grave. Así mismo, el ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) se asoció con niveles más altos de leucocitos, neutrófilos, dímero D y TP prolongado. Los pacientes con niveles elevados de IL-6, PCR, dímero D y neutrófilos tenían la mayor probabilidad de mortalidad.

Encontraron que varios parámetros de laboratorio pudieran asociarse con la gravedad y la mortalidad de la infección por COVID-19, los cuales deben examinarse y medirse continuamente durante la progresión de esta pandemia. Estos parámetros incluyeron recuento de leucocitos, linfocitos, recuento de plaquetas, TP, dímero D y fibrinógeno. La estimación de otros biomarcadores inflamatorios como la PCR y la PCT podría ser útil para controlar la gravedad de la enfermedad.⁴

En la revisión sistemática y Metanálisis de Malik y colaboradores, evaluaron la asociación de los biomarcadores y el resultado de los paciente hospitalizados por COVID-19, que incluyeron 32 estudios con un total de 10, 491 pacientes, que contaban con biomarcadores de hemograma, inflamatorios, bioquímicos entre otros.

Demostrado que existen biomarcadores específicos que se asocian con malos resultados en pacientes hospitalizados. Estos biomarcadores específicos incluían una disminución del recuento de linfocitos, una disminución del recuento de plaquetas y niveles elevados de PCR, creatina quinasa (CK), PCT, dímero D, LDH, ALT, aspartato aminotransferasa (AST) y creatinina.⁵

Dichos biomarcadores están relacionados con el síndrome de tormenta de citoquinas (STC), que es la liberación de citocinas en respuesta a una infección que puede dar lugar a manifestaciones clínicas leves o graves.

En la enfermedad por COVID-19, una tormenta de citocinas es común en pacientes con síntomas de severos a críticos; Al mismo tiempo, los recuentos de linfocitos y células *Natural Killer* (NK) se reducen drásticamente con elevaciones en los niveles de dímero D, PCR, ferritina y PCT.⁶

En un estudio retrospectivo observacional de Callejas y colaboradores vigilaron la evolución y el tratamiento en el síndrome de tormenta de citoquinas en pacientes con SARS-CoV-2 octogenarios, incluyeron a los pacientes con neumonía que cumplieran los criterios de STC elevación de IL-6 >40 pg/mg, y/o dos de los siguientes: ferritina > 300µg/L, dímero D > 1mg/L, PCR > 100 mg/dL, o triglicéridos > 300 mg/dl. Obtuvieron una mortalidad de 38.1% de 21 pacientes incluidos en este estudio.⁷

La evolución de COVID-19 presenta diferentes etapas, dependiendo de los días de evolución y gravedad de la enfermedad, inicia con una etapa inflamatoria, la cual si avanza progresa a una coagulopatía, y presentando en su etapa más crítica un síndrome cardiometabolico. Con los múltiples estudios que se han realizado se busca identificar los biomarcadores de rutina que ayuden a identificar la evolución y pronóstico de la enfermedad, midiendo la carga viral y la respuesta inmune que pueda ayudar a optimizar la estrategia de tratamiento.⁶

Justificación.

Durante esta Pandemia, diferentes tratamientos y estudios diagnósticos se han recomendado. Dentro de los estudios bioquímicos se sugiere la biometría hemática, PCR, PCT, dímero D, ferritina, DHL, ácido láctico, pruebas de función renal y hepática, IL-6, VSG, gases arteriales entre otros, para valorar la severidad y el pronóstico de la enfermedad.

Pero aún no sabemos si todos estos estudios realmente se relacionan aparte de la sepsis, con la severidad y la mortalidad del paciente con COVID-19, o si deberíamos de pedirlos de manera rutinaria.

Con este estudio se busca comparar la alteración de los principales biomarcadores inflamatorios en los pacientes que tuvieron un desenlace fatal contra los pacientes egresados vivos de la UTI y del Hospital español que presentaron neumonía grave por SARS-CoV-2 en el periodo de marzo a octubre del 2020 para identificar los principales biomarcadores de pronóstico y de mortalidad en nuestra población.

Planteamiento del problema.

En los últimos años el uso de biomarcadores en la UTI ha incrementado exponencialmente. Sin embargo, como cualquier medida que ayude a tomar decisiones clínicas, estos biomarcadores tienen detractores y defensores.⁸

Diferentes revisiones sistemáticas y Metanálisis se han presentado biomarcadores que identifican la gravedad de COVID-19, utilizándose aquellos que nos indican un proceso inflamatorio agudo, siendo la más importante la IL-6, que por su alto costo no se mide en todas las UTI, sin embargo se cuentan con otros que se relacionan con las interleucinas pre-inflamatorias, ya que estos las activan, siendo más accesibles en las diferentes unidades. Con base a la evidencia obtenida, se busca obtener los biomarcadores que se miden en el Hospital español que se relacionan con la mortalidad hospitalaria de nuestra población con COVID-19 ingresada a UTI.

Pregunta de investigación.

¿Cuáles son los biomarcadores asociados con la mortalidad hospitalaria de los pacientes críticos con neumonía por COVID-19 que ingresaron a la Terapia Intensiva del Hospital español?

Objetivos.

Objetivo primario:

- Evaluar la asociación de los linfocitos con la mortalidad en COVID-19.
- Evaluar la asociación de la PCR con la mortalidad en COVID-19.
- Evaluar la asociación de la ferritina con la mortalidad en COVID-19.
- Evaluar la asociación de la VSG con la mortalidad en COVID-19.
- Evaluar la asociación del dímero D con la mortalidad en COVID-19.

Hipótesis.

H1: La alteración de los linfocitos está relacionada con la mortalidad en COVID-19.

H1: La alteración de la PCR está relacionada con la mortalidad en COVID-19.

H1: La alteración de la ferritina está relacionada con la mortalidad en COVID-19.

H1: La alteración de la VSG está relacionada con la mortalidad en COVID-19.

H1: La alteración del dímero D está relacionada con la mortalidad en COVID-19,

Ho: La alteración de los linfocitos no está relacionada con la mortalidad en COVID-19.

Ho: La alteración de la PCR no está relacionada con la mortalidad en COVID-19.

Ho: La alteración de la ferritina no está relacionada con la mortalidad en COVID-19.

Ho: La alteración de la VSG no está relacionada con la mortalidad en COVID-19.

Ho: La alteración del dímero D no está relacionada con la mortalidad en COVID-19.

Materiales y métodos.

Tipo de estudio: Cohorte histórica, Observacional, longitudinal, prospectivo, retrolectivo, Analítico.

Universo de trabajo: Paciente con insuficiencia respiratoria aguda definida como $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ con o sin hipercapnia, que no mejore con oxigenoterapia con alto flujo y fatiga o agotamiento de la musculatura respiratoria que cuenten con prueba positiva para COVID-19.

Población de estudio: Paciente con insuficiencia respiratoria aguda definida como $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ con o sin hipercapnia, que no mejore con oxigenoterapia con alto flujo y fatiga o agotamiento de la musculatura respiratoria que cuenten con prueba positiva para COVID-19, ingresados a la terapia intensiva del Hospital Español de marzo a octubre del 2020.

Técnica de muestreo: no probabilístico secuencial.

Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con PCR de COVID-19 positiva, con al menos uno de los criterios de insuficiencia respiratoria aguda.
- Ingresados en terapia intensiva del Hospital Español.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Paciente con reingreso a terapia intensiva aún con prueba positiva de SARS-CoV-2.

Criterios de exclusión:

- Pacientes trasladados a otros hospitales durante su estancia.
- Paciente con colagenopatía.
- Pacientes oncológicos.
- Pacientes con Hepatopatía crónica.

Criterio de eliminación:

- Paciente que no cuenten con seguimiento de al menos 3 mediciones de biomarcadores durante su estancia.

Definición Operacional de Variables.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Escala de Medición	Fuente de Información
Edad.	Tiempo de vida del paciente desde su nacimiento hasta la fecha del estudio.	Años cumplidos hasta ingreso.	Cuantitativa Discontinua	Expediente Clínico.
Sexo.	Características fenotípicas que determinan a hombre y mujer.	Masculino. Femenino.	Cualitativa Nominal	Expediente Clínico.
Enfermedades crónicas:				
Hipertensión (HAS)	Afección en la que la presión de la sangre hacia las paredes de la arteria es demasiado alta.	Si/no	Cualitativa.	Expediente Clínico.
Diabetes Mellitus (DM).	Afección crónica que afecta la manera en la que el cuerpo procesa el azúcar en sangre (glucosa).	Si/no	Cualitativa.	Expediente Clínico.
EPOC.	Enfermedad pulmonar inflamatoria crónica que causa la obstrucción del flujo de aire de los pulmones.	Si/no	Cualitativa.	Expediente Clínico.
Cardiopatía isquémica crónica.	Enfermedad coronaria se produce cuando las arterias que suministran sangre al músculo del corazón se obstruyen, de	Si/no	Cualitativa.	Expediente Clínico.

	manera parcial o completa, por lo que no le llega el flujo sanguíneo				
Índice de Masa Corporal (IMC).	Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²). Es un índice utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos.	Peso y talla.	Cuantitativa Discontinua	Expediente Clínico.	
Días de estancia en UTI.	Es el total de días que el paciente permaneció hospitalizado en UTI y corresponde al número de días transcurrido entre la fecha de ingreso y fecha de egreso.	Nota médica.	Cuantitativa Discontinua	Expediente Clínico.	
Egreso Hospitalario.	Es el retiro de un paciente hospitalizado de los servicios de internación del hospital.	Vivo/muerto	Cualitativa	Expediente Clínico.	
Insuficiencia Respiratoria Aguda:	PaO ₂ < 60mmHg con o sin hipercapnia, que no mejore con oxigenoterapia con alto flujo y fatiga o agotamiento de la musculatura respiratoria que cuenten con prueba positiva para COVID-19.	PaO ₂ : < 60mmHg PaCO ₂ : >40mmHg	Cuantitativa Discontinua	Reporte de gasometría.	
SOFA.	Acrónimo en inglés de <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> score. Es utilizado para seguir el estado del paciente durante su estadía en la	Puntuación de la escala SOFA.	Cuantitativa Discontinua	Expediente Clínico.	

Unidad de Cuidados Intensivos.				
Linfocitos.	Glóbulo blanco que es parte del sistema inmune.	1.2- 3.49x10 ³ /uL	Cuantitativa Discontinua	Resultados de laboratorio clínico.
PCR.	Proteína inespecífica de fase aguda, utilizada como una medida de inflamación.	0-1 mg/dl	Cuantitativa Discontinua	Resultados de laboratorio clínico.
Ferritina.	Molécula fijadora de hierro que lo almacena para que esté disponible para varias funciones celulares, pero que también es importante en otras funciones de las que destacan la inflamación, y las enfermedades neurodegenerativas y malignas.	23.9- 336.2ng/mL	Cuantitativa Discontinua	Resultados de laboratorio clínico.
VSG.	Constituye una medida indirecta del grado de inflamación presente en el organismo.	3-9 mm1 hora	Cuantitativa Discontinua	Resultados de laboratorio clínico.
Dímero D.	Producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos.	0-500ng/ml	Cuantitativa Discontinua	Resultados de laboratorio clínico.

Procedimiento:

1. Previa autorización por parte del comité de Ética del Hospital, se solicitará la lista de paciente de ingreso a terapia intensiva del Hospital Español del periodo de marzo a octubre del 2020.
2. Se revisará el historial de laboratorio para recabar los resultados de biomarcadores (a su ingreso, el parámetro más alto y el mínimo durante su estancia en UTI).
3. Se revisará el expediente clínico para revisar la evolución de gravedad por la escala SOFA de los pacientes y su desenlace, dividiendo a los pacientes en dos grupos, en pacientes vivos al egreso hospitalario comparado con los pacientes que no sobrevivieron.
4. Una vez recabada la información se vaciara la información en una hoja de cálculo del programa Excel, para posterior hacer el análisis mediante estadística descriptiva. La descripción de las variables cualitativas se realizara con frecuencia simple y porcentaje, y para las variables cuantitativas se utilizara la media y desviación estándar.

Análisis estadístico: Se realizará por medio de estadística descriptiva. La descripción de las variables cualitativas se realizara con frecuencia simple y porcentaje, y para las variables cuantitativas se utilizara la media y desviación estándar. Se realizara comparación bivariada entre paciente con defunciones y sobrevivientes con T de student o U de man Whitney para todos los biomarcadores, y se realizaran curvas ROC para evaluar el valor pronóstico de defunción, se considerara un valor de p a dos colas menor de 0.05 como significativo y se calculara el poder estadístico según la muestra a conveniencia que se obtendrá.

Aspectos Éticos.

Este protocolo se ha realizado secundario a formar parte de los requisitos para obtener el grado de titulación en la especialidad de Medicina Crítica, siendo sometido a la evaluación y aprobación por parte del comité científico y de ética del Hospital Español de México.

Referente a los aspectos éticos, este protocolo es regido por la declaración de Helsinki de la AMM, sobre los principios éticos para la investigación médica en seres humanos y NOM-012-SSA3.2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

La Asociación Médica Mundial (AMM), promulgó una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. Conforme el mandato de la AMM la Declaración está destinada principalmente a los médicos; teniendo como principios generales la declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial, la cual, vincula al médico con la formula “Velar ante todo por salud de mi paciente” y el Código Internacional de Ética Médica afirma que “El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica”.

El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigaciones médicas.

El progreso de la medicina se basa en la investigación que en ultimo termino debe de incluir estudios en seres humanos, con el propósito de comprender, las causas evolución y efectos de las enfermedades y así mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos), incluso las mejores intervenciones probadas deberán de ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras , eficaces, efectivas, accesibles y de calidad .

Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe de sobreponerse ante los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

En la investigación médica es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, integridad, derecho de autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información de la persona que participa; considerando, normas, estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos.

Siendo un estudio de Cohorte histórica, Observacional, longitudinal, prospectivo, retrolectivo, Analítico, no es necesario consentimiento informado, ni alguna maniobra para obtener resultados o datos.

Se requiere la aprobación del comité para tener acceso a la información contenida en los expedientes clínicos de los pacientes.

Se seguirán las normas correspondientes para garantizar la confidencialidad y seguridad de la información de los pacientes seleccionados contenida en los expedientes clínicos.

Se valorara el consentimiento telefónico de los pacientes o familiares directos en caso de publicación de los datos obtenidos de su internamiento por COVID-19, salvaguardando su identidad.

Recursos.

Humano: Investigador titular, Médico Residente de Medicina Crítica del Hospital Español.

Materiales: lápices, bolígrafos y hojas.

Tecnológicos: Computadora para la concentración de datos.

Sesgos y limitaciones.

Sesgos: pérdida de expediente clínico electrónico.

Limitaciones: que no todos los pacientes cuenten con los mismos biomarcadores.

Cronograma de actividades 2020.

Biomarcadores asociados con la mortalidad en los pacientes críticos con neumonía por covid-19 en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español.

Actividades a realizar:	2020		2021	
	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
1. Envío de protocolo al Comité local de Investigación y Ética en salud.	X			
2. Recolección de datos.	X	X		
3. Análisis de la información.			X	
4. Resultados y Conclusiones.			X	
5. Terminado.				X

Análisis Estadístico.

Las variables numéricas se resumen en media y desviación estándar o mediana y percentil 25 y 75 según su distribución. La distribución se evaluó con pruebas de d'Ágostino Pearson. Las variables categóricas se resumen con frecuencia y porcentaje. Se realizó análisis bi-variado con prueba t de Student o U de Mann Whitney según su distribución. El análisis de proporciones se realizó con prueba chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, según el caso. Se considera un valor de $p < 0.05$ a dos colas como significancia estadística. Los cálculos se realizaron en el paquete estadístico SPSS versión 25.

Resultados.

Durante el mes de noviembre y diciembre del 2020 se realizó la recolección de datos del expediente clínico electrónico y de la página web del laboratorio clínico.

Se registraron en total 147 pacientes hospitalizados de marzo a octubre del 2020 en terapia intensiva con neumonía por COVID-19, 48 pacientes fueron eliminados, 99 de ellos fueron incluidos en el estudio con una media de edad de 61 años \pm 14.6, el 80% de los pacientes incluidos en el estudio fueron del sexo masculino, siendo la Hipertensión arterial sistémica el comorbido más común entre la población de estudio, de los cuales 59 pacientes se egresaron vivos de su estancia hospitalaria, 45 hombres y 14 mujeres respectivamente, 40 pacientes tuvieron egreso hospitalario por defunción, 35 hombres y 5 mujeres respectivamente (Tabla 3).

De todos los pacientes se registraron los marcadores bioquímicos de linfocitos, PCR, ferritina, VSG y dimero D al ingreso hospitalario, la medición mínima y máxima durante su estancia en la UTI (Tabla 3).

Durante su estancia en la UTI el 84.8% de los pacientes requirieron de ventilación mecánica invasiva, 84.8% necesitaron de vasopresor y el 67.7% presento sobreinfección (Tabla 3).

Tabla 3: Características Generales.

VARIABLE	VALOR (N=99)
Edad (años)	61±14.6
IMC	27 (25, 31)
Días UTI	14 (9, 23)
SOFA	8.4±4
Linfocitos ingreso	0.7 (0.4, 1)
Linfocitos mínimo	0.3 (0.2, 0.62)
Linfocitos máximo	1.6 (1, 2.3)
PCR ingreso	16.6±9.4
PCR mínimo	2.69 (0.88, 10.97)
PCR máximo	20.3±11.4
Ferritina ingreso	755.1 (402.2, 1365.6)
Ferritina mínima	502.6 (332.3, 858.9)
Ferritina máxima	1162.4 (748.9, 1581)
VSG ingreso	44 (30, 53.7)
VSG mínimo	36 (15, 58)
VSG máximo	102 (60, 135)
Dímero D ingreso	883 (511, 1475)
Dímero D mínimo	549 (331, 858)
Dímero D máximo	2604 (1288, 5881)
Sexo Masculino	80 (80.8%)
DM	30 (30.3%)
HAS	40 (40.4%)
EPOC	6 (6.1%)
Cardiopatía isquémica	4 (4%)
Otra	14 (14.1%)
Ventilación mecánica	84 (84.8%)
Vasopresor	84 (84.8%)
Sobreinfección	67 (67.7%)

IMC: índice de masa corporal, DM: diabetes Mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular.

Las características demográficas y los parámetros bioquímicos fueron comparados entre los dos grupos sobrevivientes y defunciones. Encontrando una diferencia estadística significativa en la edad de los pacientes egresados vivos contra los que tuvieron un egreso por defunción ($P < 0.001$), presentando una media de edad de 70.2 ± 12 los pacientes que fallecieron, edad mayor a los pacientes que fueron egresados vivos con una media de edad de 54.9 ± 13 (Tabla 4).

La hipertensión arterial sistémica y el SOFA presentaron una diferencia estadística significativa entre ambos grupos (HAS $P < 0.004$ y SOFA $P < 0.001$).

Dentro de los parámetros bioquímicos los linfocitos, PCR, VSG y dímero D fueron los que presentaron relevancia estadística entre ambos grupos; presentando una disminución de linfocitos más severa en las defunciones y valores mayores de PCR, VSG y dímero D en comparación con los sobrevivientes (Tabla 4).

La ventilación mecánica invasiva y el uso de vasopresor fue mayor en el grupo de pacientes que se egresaron vivos, evidencia que nos indica que una intubación y el uso de vasopresor temprana mejora la sobrevida del paciente, aun así se requieren estudios específicos para sustentarlo en pacientes con COVID-19 (Tabla 4).

Tabla 4: Análisis Bi-variado.

VARIABLE	Defunciones (n=40)	Sobreviviente (n=59)	P
Edad (años)	70.2±12	54.9±13	<0.001
IMC	26 (25,30.4)	27.7 (26, 31.3)	0.09
Sexo Masculino	35 (87.5%)	45 (76.3%)	0.16
DM	14 (35%)	16 (27%)	0.40
HAS	23 (57%)	17 (28%)	0.004
EPOC	4 (10%)	2 (3%)	0.21
Cardiopatía isquémica	3 (7%)	1 (1%)	0.30
Otra	6 (15%)	8 (13%)	0.84
Días UTI	15 (9, 22.7)	13 (8, 24)	0.69
SOFA	11 (8, 14)	6 (5, 8)	<0.001
Linfocitos ingreso	0.6 (0.3, 0.96)	0.7 (0.55, 1)	0.06
PCR ingreso	15.8 (8.6, 21.8)	15.9 (8.8, 23.7)	0.95
Ferritina ingreso	803.6 (345, 1563)	747.2 (406, 1235)	0.46
VSG ingreso	48 (35, 58)	37.5 (26, 51)	0.14
Dímero D ingreso	1165 (512, 2456)	843 (503, 1221)	0.18
Linfocitos mínimo	0.2 (0.1, 0.4)	0.4 (0.3, 0.7)	<0.001
PCR mínimo	10.9 (3.5, 14.4)	1.49 (0.11, 2.81)	0.002
Ferritina mínima	491.7 (360, 858)	520 (329, 854)	0.90
VSG mínimo	57 (35, 74)	30 (10, 50)	0.01
Dímero D mínimo	618 (341, 1286)	467 (321, 694)	0.03
Linfocitos máximo	1.1 (0.6, 1.95)	1.8 (1.3, 2.6)	<0.001
PCR máximo	27.7 (14.4, 37.9)	14.5 (8.9, 22.8)	0.02
Ferritina máxima	1249.1 (748, 2117)	1057.2 (728, 1471)	0.27
VSG máximo	128 (90, 140)	100.5 (51, 130)	0.10
Dímero D máximo	4484 (2087, 7067)	1616 (931, 4442)	<0.001
Ventilación mecánica	38 (95%)	46 (78%)	0.02
Vasopresor	40 (100%)	44 (74%)	0.001
Sobreinfección	29 (72%)	38 (65%)	0.46

IMC: índice de masa corporal, DM: diabetes Mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, PCR: proteína C reactiva,

VSG: velocidad de sedimentación globular.

Discusión.

En este estudio realizó la comparación de diferente biomarcadores pre-inflamatorios que se relacionan con IL-6, ya que existe suficiente evidencia que demuestra que niveles elevados de IL-6 se relacionan con mayor severidad en los pacientes con COVID-19.⁹

Sin embargo en nuestro medio es un estudio muy costoso, intentando buscar mediadores pre-inflamatorios, que nos ayuden a estimar la severidad de la enfermedad con estudios de más fácil acceso para la población en general.

La comparación fue entre pacientes egresados vivos contra los pacientes que egresaron por defunción, obteniendo resultados muy similares a otros estudios realizados en china por Feg Pan y colaboradores en el cual demostraron que los linfocitos, PCR, PCT, LDH y dimero D estaban correlacionados en eventos de muerte.¹⁰

En este estudio se encontró una diferencia estadística significativa entre ambos grupos respecto a la edad, presentando mayor mortalidad pacientes con edad mayor a 70 años, predominantemente en sexo masculino, con antecedente patológico más común de hipertensión arterial sistémica, con una puntuación de SOFA mayor a 11 puntos, siendo los biomarcadores más significativos los linfocitos presentando linfopenia más severa en el grupo de defunción, así dimero D, PCR y VSG con rangos mayores comparado con el grupo de sobrevivientes. La medición de ferritina no presento una diferencia estadística significativa en este estudio.

Las limitaciones que se presentaron en este estudio fue los pacientes involucrados en el estudio no contaban con la medición de todos los biomarcadores estudiados, así como no se contaba con IMC en todos los pacientes.

Conclusión.

El COVID-19 es una enfermedad relativamente nueva, sin embargo no difiere de otros procesos sépticos ocasionados por otros patógenos, presentando elevación de biomarcadores similares a otros cuadro de sepsis o de choque séptico, la diferencia hasta el momento, radica en la agresividad y la velocidad con la que avanza la enfermedad ha cuadros críticos, se requieren de más estudios para el entendimiento, tratamiento y control de la enfermedad.

Bibliografias.

1. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020 Aug 4;22:19. doi: 10.1186/s12575-020-00128-2. PMID: 32774178; PMCID: PMC7402395.
2. Pinney SP, Giustino G, Halperin JL, Mechanick JI, Neibart E, Olin JW, Rosenson RS, Fuster V. Coronavirus Historical Perspective, Disease Mechanisms, and Clinical Outcomes: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 27;76(17):1999-2010. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.058. PMID: 33092736; PMCID: PMC7571970.
3. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244. PMID: 32217835; PMCID: PMC7190990.
4. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, Hussein MH, Killackey MT, Fawzy MS, Kandil E. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*. 2020 Aug 21;15(8):e0238160. doi: 10.1371/journal.pone.0238160. PMID: 32822430; PMCID: PMC7446892.
5. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, Gabrilove JL, Sacks H. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2020 Sep 15:bmjebm-2020-111536. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536. Epub ahead of print. PMID: 32934000; PMCID: PMC7493072.
6. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020 Jul;108(1):17-41. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32534467; PMCID: PMC7323250.

7. Callejas Rubio JL, Aomar Millán I, Moreno Higuera M, Muñoz Medina L, López López M, Ceballos Torres Á. Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas asociados a infección por SARS-CoV-2 en pacientes octogenarios [Evolution and treatment of storm cytokine syndrome associated to SARS-CoV-2 infection among octogenarians]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020 Sep-Oct;55(5):286-288. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2020.05.004. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32564984; PMCID: PMC7266759.
8. Torres A, Artigas A, Ferrer R. Biomarkers in the ICU: less is more? No. *Intensive Care Med*. 2020 Oct 15:1–4. doi: 10.1007/s00134-020-06271-4. Epub ahead of print. PMID: 33057749; PMCID: PMC7558550.
9. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, Zhu Y, Liu Y, Wang X, Wang L. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):791-796. doi: 10.1002/jmv.25770. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32181911; PMCID: PMC7228247.
10. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, Li L, Liu D, Gui S, Hu Y, Zheng C. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci*. 2020 May 18;17(9):1281-1292. doi: 10.7150/ijms.46614. PMID: 32547323; PMCID: PMC7294915.