



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ESTUDIO DE LA RESPUESTA DE ANTICUERPOS DEL ISOTIPO  
IGA SÉRICO EN PACIENTES CON COVID- 19 HOSPITALIZADOS  
EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS Y SU  
RELACION CON EL DESENLACE DE LA ENFERMEDAD.

PRESENTA:

DR. LUIS EDUARDO MARTÍNEZ ASCENCIO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA INTERNA

TUTOR DE TESIS

DR. CONSTANINO III ROBERTO LÓPEZ MACÍAS



CIUDAD DE MEXICO

AGOSTO 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**

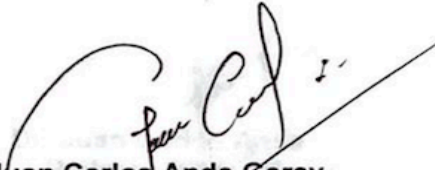
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


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.

**Estudio de la respuesta de anticuerpos del isotipo IgA sérico en pacientes COVID-19 hospitalizados en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS y su relación con el desenlace de la enfermedad.**



  
**Dra. Victoria Mendoza Zubieta**  
Jefe de la División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI

  
**Dr. Juan Carlos Anda Garay**  
Profesor titular del curso  
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI

  
**Dr. Constantino III Roberto López Macías**  
Tutor principal  
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI. 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 CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 08 de junio de 2021**

**Dr. Constantino III Roberto López Macías**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Estudio de la respuesta de anticuerpos del isotipo IgA sérico en pacientes COVID-19 hospitalizados en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS y su relación con el desenlace de la enfermedad.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D**  
**Q:**

Número de Registro Institucional  
R-2021-3601-075

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

Impresión

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## AGRADECIMIENTOS:

A mi familia por su apoyo incondicional.

A mi novia por siempre impulsarme a ser mejor.

A mis amigos y compañeros que gracias a ellos pude crecer como ser humano y como profesionalista.

## Crónica de un día en COVID por Luis Eduardo Martínez Ascencio.

La alarma suena a lo lejos...

Tu sueño se interrumpe, quisieras quedarte en el, aferrarte lo más fuerte y solo dejarte llevar, pero poco a poco el sonido se hace más fuerte.

Abres lo ojos, tu celular marca las 5:15, no hay más prorroga, debes llegar temprano, 1200 mensajes sin leer, echas una hojeada rápida, sabes que no será un buen día, pero no hay nadie más que pueda hacer ese trabajo, hoy solo estarás tú para esas personas.

Te levantas de la cama, otro día sin sentir el calor de un abrazo de la mujer que amas de un beso en la frente, o la sensación de su fina piel entre tus manos, no sabes siquiera si eso volverá a pasar, te necesito a mi lado. Pero te mantienes fuerte, caminas hacia el baño. A lo lejos tu hermana acostada... quisieras estar en su lugar...

Abres la puerta del baño, tus papas abrazados, un día más, un días más que sus pulmones se inflan sin restricción, un día más a su lado, un día mas de escuchar su voz. No sabes a quien agradecer pues nunca has creído en un ser superior, sin embargo, lo haces , das gracias y abres la regadera.

Sientes el agua correr por tu cuerpo y respiras profundo, muy profundo, no te has contagiado, pero allá afuera en todo el mundo hay miles de personas que no pueden hacer lo mismo, algo tan sencillo... respirar.

Te alistas, tienes marcas por el EPP, pero es necesario, debe estar ajustado. No sabemos cuanto tiempo puede vivir en las superficies, no importan las marcas, no debes llevarlo a casa, no con tu familia. ¿Debería regresar esta tarde? Me pregunto, me ofrecen estancia en los pinos o en un hotel cerca del hospital, debería alejarme, ellos son lo que más quiero, son mi vida entera.

En el camino, tu papá intenta hacerte platica, tu vas distraído, solo captas una porción de lo que dice, ojala el viaje nunca termine, sigue hablando papi, sigue llenado tus pulmones, nunca dejes de hablar, déjame oír tu voz... no quiero llegar... no quiero sepárame de ti, te quiero mucho.

Finalmente ahí esta, el hospital al que llegue hace poco mas de un año, que me vio crecer, que me vio reír y también perder, ahora no lo reconozco, es alguien diferente. El cubrebocas, la mochila, son las 6: 15 debes estar dentro antes de las 7.

Te reúnes con tu equipo,: ¿Cómo están? – Bien—Bien--- Bien. Nadie esta bien.

Recoges tu EPP, llegas al transfer, inicias el ritual: botas, guantes, bata, n95, goggles, gorro, mientras miras la puerta, al atravesarla esta el campo de batalla, te sientes en Normandía... esperas... una vez que cruces no hay vuelta atrás.

Llegas con tus compañeros, todos son iguales, lo goggles no te dejan ver bien, reconoces

algunas voces: Buenos días, ¿qué tal la guardia? , un silencio largo, sabes lo que significa. ---- un censo por favor, 24 camas, 16 intubados, 6 graves que necesitan intubación, 2 al borde de la muerte, tres defunciones. En el pasillo solo un ventilador. ¿Quién soy yo para decidir sobre el destino de estas personas? ¿no tengo el derecho a quitarles su oportunidad de vivir? ¿Por qué debo hacerlo yo? No puedo... No soy nadie.

Lees los nombres, pocos conocidos, ¿Cómo es posible? tan sólo han pasado tres días, es como si fuera un mundo diferente: Oye ¿qué paso con este paciente?... falleció, y ¿con este otro? ... falleció... mmm... a este lo extubamos la guardia pasada... se complico.

Empieza la entrega, todo es un desastre, de fondo las alarmas de los ventiladores: tu ru ru ru ti ru, tu ru ru ti ru, tu ru ru ti ru. Vayan a descansar compañeros, fue una noche larga.

Empieza la guardia, en tu equipo nadie sabe más del ventilador que tu ( y no es que sepas mucho), un neurocirujano, una oftalmóloga, y un residente de medicina interna. Checas los laboratorios, están peor de lo que creías, parece no haber esperanza. Repartes los pacientes y empiezas el pase de visita.

...Doctor el paciente esta desaturando  
...Doctor el paciente tiene fiebre  
... tu ru ru ti ru  
...Doctor se le bajo la presión al paciente  
... Doctor ya no hay sedantes  
... tu ru ru ti ru  
...Doctor ya no hay antibióticos  
... tu ru ru ti ru

¡PACIENTE EN PAROOOOOOOOOOOOOOOOOO!

Atiendes el llamado, sin trazo en el monitor cardiaco, tienes un equipo completo esperando tus instrucciones... pero... no puedes dar reanimación... el virus saldrá por el tubo en cada compresión, no puedes exponer a tu equipo, sus vidas son valiosas, pero ¿cómo puedes cuantificar el valor? El paciente, es padre, esposo, hijo, ingeniero... ¿quién soy yo? ¿por qué tengo derecho sobre su vida? ¿por qué?

Es una vida contra 15, si ellos se contagian no sabes quien sobrevivirá. Una vez más no tengo derecho sobre sus vida.

---- No daremos compresiones---- Nadie me cuestiona, solo esperamos....

Sus ojos pierden su luz, un ultimo suspiro, un alivio, se ha ido, esta en un lugar mejor... donde sea ... se que es un lugar mejor.

Solicitas los números de los familiares... tuuuuuuu.... Tuuuuuuu... tuuuuuuu.

Bueno... Das lo informes, tu voz se quiebra... ---No me diga eso doctor--- El estaba bien--- Me dijeron que si lo intubaban iba a sobrevivir--- No pude verlo una vez más.

No hay mas que decir, dejo que se desahogue, mi corazón se rompe, no quiero ser yo quien reciba esta llamada.

Debes seguir, el día aun no acaba, das un trago de saliva, una inspiración profunda. Los googles aprietan, están empañados, buscas una abertura nítida para mejorar tu visión, la nariz te duele, es tu ulcera y esta sangrando, pero continuas...

Señora M, necesita intubación, casi no puede hablar, saturación del 78% con el corazón retumbando cada vez más fuerte.

Doctor... me... promete... que... voy ... a ... salir. – me agarra la mano---  
Todo va a estar bien señora M no puedo decir más., la voz se me corta.  
Se que no será así, me comunico con su familia, se merecen verla por última vez.  
-Mamá échale ganas, debes estar en mis quince años  
-Te queremos mucho, eres muy fuerte, tu puedes.

Empieza la intubación. Señora M se va a empezar a dormir, cierre lo ojos.  
Poco a poco su tono se pierde, ya no respira con agitación, su cuerpo se relaja, su corazón se enlentece, todo se detiene... un momento de calma.  
Veo cuerdas, tubo 7.5 por favor, esta intubada, ajusto los parámetros, oxígeno a tope, el pulmón rígido, la alarma, tu ru ru tu ru, ...una más... ya no hay ventiladores... no se si lo logre, su hija dijo que era fuerte... confió en ella, las mamás son las más fuertes, no se que haría sin ti mami... te amo.

El día casi termina, hay que voltear a un paciente, nos preparamos, esto es nuevo para todos.  
A su cuenta doctor: 1... 2 ... 3. La cara hinchada, úlceras en los cachetes, en el pecho, las rodillas, reconozco al paciente solo por la barba, continua así, no te rindas, ya llevas aquí tres semanas, solo un poco más.

Casi son las dos de la tarde, debo tomar gasometrías hacer los últimos ajustes, el nuevo equipo se esta preparando afuera, me ven pasar una y otra vez, saben lo que les depara.

Suena el teléfono.  
Viene un paciente, apenas están retirando el cuerpo de la defunción de la mañana y la cama ya se va a ocupar.  
22 años, sin obesidad, sin ninguna enfermedad, maldito virus.  
Saturando al 84%, la conectamos al oxígeno, flujo máximo, apenas alcanza 88%, necesitamos acostarte boca abajo ¿puedes?, al final sube a 92%.  
¿cómo te sientes? .... Me falta mucho el aire... me duele el pecho... la tos me hace vomitar...  
Veo su radiografía.... No puede ser... sus pulmones están acabados.  
Quédate en cama hermanita, mi alegría mas grande, mi inspiración de cada mañana, mi repertorio de ocurrencias, no salgas de casa por favor, no salgas, no salgas, no lo hagas, no lo soportaría, te necesito.

Entregas los pacientes a tus relevos, misma historia... y por fin sales.

Estas empapado en sudor, no ves nada, los goggles están empañados, te los quitas. Tu nariz esta inflamada, la ulcera se hizo mas grande.  
Un día más y aún no hay nada que funcione.... No se sabe quien se salvara, es un volado.

Me dirijo a la regaderas, debo quitarme la pijama del hospital, bañarme, uso jabón, alcohol gel, ropa nueva, desinfecto mi mochila, no puedo llevarlo a casa.  
Hago una videollamada, ahí esta mi novia, tan bonita como siempre, ¿Cómo te fue?  
Lo pienso un rato... bien... no quiero pensar más en eso, no lo soportaría, necesito un poco de paz.  
Te amo mucho, te extraño y necesito verte.

Regreso a casa, cansado, devastado. ¿qué hay en la televisión? Muerte, contagios, gente incrédula, no hay lugares en el hospital, no hay medicamentos, no hay oxígeno, no hay esperanza.  
¿Qué hay en la red? Artículos de nuevas terapéuticas, debo leerlos, estar actualizado, quizá haya algo nuevo... nada, nada sirve.

Mi mama, me pregunta ¿esto es cierto? ¿fíjate que tal amigo, tal conocido, tal persona?  
¿ayúdame con esta persona? ¿cómo esta el hospital? ¿cuántos intubados? ¿cuántos muertos?  
¿cuántos graves? ¿cuántos contagiados?.

No me preguntes eso mami, no lo hagas, no quiero recordar, te quiero a ti, solo a ti, pregúntame de otra cosa, pregúntame de algo mas, cuéntame que quieres hacer después de esto, cuéntame tus metas, tus sueños, tus aspiraciones, pero te lo ruego ya no más , ya no quiero más, no quiero verlos ahí, en cama con un respirador.

Por favor... háblame de algo más mamita hermosa, abrázame... ayúdame.

Ustedes son mi prioridad, no hay nadie más importante, y si necesito dar mi vida por ustedes lo hare.

Termina el día y es hora de dormir... me cuesta conciliar el sueño, pero al final lo logro, otra vez no quiero salir de ahí.

Abro los ojos, un días más... veo a mi hermana... veo a mis papás... un día más sin... espera.

Mi papá tuvo fiebre...

FIN.



<b>Datos de Alumno:</b>	
Apellido paterno:	Martínez
Apellido Materno:	Ascencio
Nombre:	Luis Eduardo
Teléfono:	5580755044
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Medicina
Carrera/Posgrado:	Medicina Interna
Número de cuenta:	308287536
<b>Datos de Tutor:</b>	
Apellido paterno:	López
Apellido materno:	Macías
Nombre(s):	Constatino III Roberto
Teléfono:	Tel. 56-27-69-00 ext. 21476
Correo:	Constantino@siminmunologia
Adscripción:	UMAE, Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica.
<b>Tesis:</b>	
Título:	Estudio de la respuesta de anticuerpos del isotipo IgA sérico en pacientes COVID-19 hospitalizados en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS y su relación con el desenlace de la enfermedad.
Número de páginas:	39 P
Año:	2021
Número de registro:	R-2021- 3601- 075

## Resumen

Se ha observado que la infección por SARS-CoV-2 promueve una respuesta robusta de anticuerpos de tipo IgM, IgG e IgA contra las proteínas S, N y no estructurales (ORF8, por ejemplo) después de 4 u 8 días de la aparición de los síntomas iniciales; sin embargo, a pesar de la presencia de la respuesta inmune adaptativa algunos pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda grave.

Recientemente se ha reportado la actividad de IgA en el inicio y resolución de la inflamación, tanto en las mucosas como en tejido carente de mucosa. La función inmunológica atribuida a IgA consiste en la unión de los patógenos y la neutralización para prevenir la infección en las mucosas. Se ha observado que en infecciones respiratorias virales como Influenza H1N1, SARS-CoV y MERS-CoV neutralizan partículas virales e impide su unión a las células epiteliales.

Se recabaron las muestras de un total de 45 pacientes de COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, recabando los datos clínicos y de laboratorio.

Los pacientes fueron divididos en dos cortes bajo los criterios de mejoría (n=12) y pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria (n=33) analizados mediante estadística descriptiva con las pruebas de chi cuadrada o exacta de Fisher.

Al analizar la respuesta en sangre periférica de los pacientes críticos, se observa presencia de anticuerpos de tipo IgA contra la proteína S en el 98% de los pacientes analizados en el presente trabajo. Sin embargo, al dividir la población entre pacientes con mejoría y defunción no observamos diferencias significativas en cuanto a los niveles de IgA séricos.

Al comparar la respuesta de anticuerpos con la escala de severidad SOFA con el fin de encontrar un indicativo de la evolución de la severidad no observamos correlaciones significativas que nos indique que IgA contra S1 ayude a disminuir la gravedad y así mismo la mortalidad derivada de la patología.

No se encontraron correlaciones entre la presencia de anticuerpos en sangre periférica con la severidad y la mortalidad de los pacientes críticos con COVID-19, sin embargo, no descartamos asociaciones con parámetros clínicos como proteína c reactiva, dímero D o con IL-6 con la mejoría clínica de los mismos

## Índice

<b>Abreviaturas .....</b>	<b>11-12</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>13-16</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>17</b>
<b>Pregunta de Investigación.....</b>	<b>17</b>
<b>Hipótesis .....</b>	<b>17</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>17</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>18</b>
<b>Diseño del Estudio .....</b>	<b>18</b>
<b>Universo de trabajo .....</b>	<b>18</b>
<b>Criterios de inclusión .....</b>	<b>18</b>
<b>Criterios de no inclusión .....</b>	<b>18</b>
<b>Criterios de Exclusión .....</b>	<b>18</b>
<b>Tamaño de muestra .....</b>	<b>18</b>
<b>Variables.....</b>	<b>19</b>
<b>Variables dependientes.....</b>	<b>19</b>
<b>Variables Independientes.....</b>	<b>19</b>
<b>Definición operacional de las variables .....</b>	<b>19-21</b>
<b>Definiciones.....</b>	<b>22</b>
<b>Procedimiento General.....</b>	<b>23- 27</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>28-30</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>30-31</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>31</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>32-35</b>
<b>Anexo.....</b>	<b>36-39</b>

## Abreviaturas

APB	Periferal blood Adult (Sangre Periférica de Adulto)
CCL	Chemokine (C-C motif) (Quimiocina con dos residuos de cisteína adyacent)
CD	Cluster of Differentiation (Marcador de diferenciación)
CXCL	Chemokine (C-X-C motif) ligand (Quimiocina con dos residuos de cisteína separados por un aminoácido diferente)
CXCR	Chemokine (C-X-C motif) receptor (Receptor de quimiocina con dos residuos de cisteína separados por un aminoácido diferente)
dsRNA	(Double-strandes RNA, RNA de doble cadena)
DNA	Deoxyribonucleic acid (Ácido desoxirribonucléico)
FC	Frecuencia cardíaca
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos)
HLA	Human Leucocyte Antigen (Antígeno leucocitario humano)
ID2	DNA-binding Protein Inhibidor 2 (Factor de transcripción, inhibidor de proteína de unión a ADN 2)
IL	Interleucina
IgA	Inmunoglobulina A
Ig	Inmunoglobulina
IRF3	INF regulatory factor 3
ISGs	IFN-stimulated genes
MDA5	Melanoma differentiation antigen 5
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of activated B cells (Factor nuclear potenciador de las cadenas kappa de las células B activadas)
NK	Natural Killer (Asesinas naturales)
PAMP	Pathogen Associated Molecular Pattern (Patrón Molecular Asociado a Patógenos)
PCT	Procalcitonina
PRR	Pattern Recognition Receptor (Receptor de Reconocimiento de Patrón)
PBS	Phosphate Buffer Solution (Solución amortiguadora de fosfatos)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)

PerCp	Peridinin Chlorophyll Protein (Fluorocromo Proteína Clorofila Peridinina)
rpm	Revoluciones por minuto
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome (Síndrome Agudo Respiratorio Severo)
STAT1	Signal transducers and transcription factors 1
TGF $\beta$	Transforming Growth Factor beta (Factor de crecimiento transformante tipo beta)
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha (Factor de necrosis tumoral alpha)

## ANTECEDENTES

La infección respiratoria conocida como resfriado común producida por Coronavirus se conoce desde los años 60s, descrita por Tyrell and Bynoe en 1966<sup>1</sup>. Ha sido sin duda un virus que se adapta bien. Los Coronavirus (CoVs) se subdividen a su vez en alfa, beta, gamma y delta. Se conocen seis CoVs que infectan a humanos (HCoVs): dentro de los alfa-CoVs se encuentran el HCoVs-NL63 y el HCoVs-229E; y de los beta-CoVs están los HCoVs-OC43, HCoVs-HKU, SARS-CoV y MERS-CoV<sup>2</sup>. Estos se distribuyen entre humanos y animales, y producen principalmente infecciones respiratorias, intestinales, hepáticas y neurológicas. Los coronavirus que tienen baja patogenicidad se identifican principalmente en vías respiratorias altas; sin embargo, dos brotes por CoVs que afectan vías respiratorias bajas se originaron por el SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome) en 2002, que llegó a tener un 9.6% de mortalidad, y en el 2011 el MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) con un 36% de mortalidad. En diciembre del 2019 fue detectada en Wuhan, provincia de Hubei, China, un conjunto de neumonías de etiología desconocida, y en enero del 2020 se identificó el agente causal, que se denominó como un nuevo coronavirus (2019-nCoV), actualmente denominado como SARS-CoV-2, que produce la enfermedad COVID-19<sup>3</sup>.

La mayoría de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 desarrollan síntomas leves y se resuelven de forma espontánea, situación que aplica especialmente a los individuos jóvenes. Un rango estimado de número de reproducción R0 de 2.5 (con un rango desde 1.8-3.6) se ha propuesto recientemente para SARS-CoV-2 comparado con 2.0–3.0 para SARS-CoV. Con el avance de la pandemia se ha observado que COVID-19 puede ser desarrollado a cualquier edad, aunque las personas con edad > 60 años con comorbilidades, son los que están en mayor riesgo de requerir hospitalización por neumonías graves que se caracterizan por hipoxemia; linfopenia y elevación de mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva (CRP), dímero D; que han mostrado ser marcadores de pronóstico en pacientes con COVID-19<sup>5</sup>. Además se reconocen alteraciones radiológicas (en radiografías y tomografías); edema pulmonar; sepsis, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés, Acute Respiratory Distress Syndrome) y choque séptico<sup>1,4,6</sup>.

SARS-CoV-2 es un virus de RNA, de una sola cadena y con alta homología con otros coronavirus, 79% con SARS-CoV y 51% con MERS-CoV. Posee 14 residuos de unión con afinidad al receptor ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2, enzima convertidora de angiotensina 2), que se expresa en

diferentes células, principalmente en las epiteliales alveolares tipo I y II. La similitud genómica con SARS-CoV podría ayudar a conocer y explicar la fisiopatología de la enfermedad<sup>6</sup>. En modelos experimentales animales se observó que los ratones carentes de ACE2 están protegidos de la infección por SARS-CoV in vivo. La infección por SARS-CoV y la proteína S (Spike protein) regulan negativamente la expresión de ACE2. Aparentemente, en forma paradójica, ACE2 reduce la posibilidad de desarrollar daño pulmonar al reducir la activación de Angiotensina II y la unión de ésta a su receptor AT1R a nivel pulmonar; esta evidencia podría explicar por qué el SARS-CoV puede llegar a tener la letalidad antes mencionada por daño pulmonar<sup>7,8</sup>.

### Respuesta inmune mediada por anticuerpos contra SARS-CoV-2

Las inmunoglobulinas son las mediadoras de la inmunidad humoral. Estas son proteínas elaborada por plasmocitos y algunos linfocitos que se encuentran en el suero, los tejidos y secreciones exocrinas.<sup>12</sup> La inmunoglobulina A (IgA) puede estar presente en suero o en las mucosas respiratoria o intestinal, su función es neutralizar virus, unirse a toxinas, aglutinación bacteriana, inhibe la unión de agentes patógenos a las mucosas. La IgA es producida como un dímero unidas covalentemente por una cadena J, por las células plasmáticas localizadas en la lámina propia de las mucosas; Por otro lado, la producción de IgA sérica es debido a las células plasmáticas localizadas en su mayoría en la médula ósea y en el bazo, los receptores de la porción Fc de la IgA se encuentran en monocitos y granulocitos los cuales pueden ser activados para la fagocitosis.<sup>13</sup>

La evidencia actual sugiere que la infección por SARS-CoV-2 sigue un patrón de formación de anticuerpos similar al SARS-CoV y a otras infecciones virales, lo que implica la producción característica de IgG e IgM. Al inicio de la infección las células B desarrollan una respuesta temprana contra la proteína N, mientras que los anticuerpos contra la proteína S pueden detectarse después de 4 u 8 días desde la aparición de los síntomas iniciales.<sup>21,22</sup> La inmunoglobulina IgM es el primer isotipo de anticuerpo en generarse contra el nuevo antígeno; posteriormente sufrirá una seroconversión alrededor de los tres días posteriores a la presencia de síntomas a IgG.<sup>9</sup> Se ha observado que, durante la fase aguda de la infección, la respuesta de IgA específica contra antígenos virales en mucosa es detectable y persiste junto con la respuesta de IgM; ambas inmunoglobulinas se desarrollan en tiempos tempranos de la patología.<sup>23,24</sup>

La IgA es producida por las células plasmáticas presentes en la lámina propia adyacente a la mucosa, esta es la más importante contra patógenos de la vías respiratoria y gastrointestinal. Como

una barrera inmunológica la IgA secretora puede neutralizar al SARS-CoV-2 antes de que se una a las células epiteliales de tal forma que los niveles de IgA-RBD en la mucosa respiratoria pueden servir como un indicador de la respuesta inmune del huésped, la cual puede ser medida en saliva, lágrimas y como un marcador diagnóstico temprano.<sup>10</sup>

La respuesta mediada por IgA secretora en pacientes con COVID-19 severo se asocia también a niveles elevados de IFN gama e IFN beta, y despierta una respuesta Th17, que finalmente concluirá en la producción de IL-17, si bien, en niveles dentro de la normalidad la IL-17 sirve como promotor para la inmunidad de las mucosas, a niveles supranormales su efecto puede ser perjudicial al correlacionarse con niveles elevados de IL-6 que podría justificar el estado proinflamatorio por el que cursan estos pacientes.<sup>20</sup>

En un estudio con 37 pacientes en donde se evaluó la respuesta humoral de la infección por SARS-CoV-2 en paciente con cuadro grave y no grave, se encontró que los niveles relativos de IgA e IgG fueron marcadamente elevados en los casos grave, sin embargo, hubo una diferencia significativa a la baja entre los niveles de IgG vs los IgA. Como resultado se puede inferir que al menos parte de la fisiopatología puede explicarse como una respuesta mediada por IgA relacionada con depósitos de IgA y/o vasculitis.<sup>11</sup>

A propósito de la vasculitis asociada a IgA, existe un reporte del caso de un paciente de 24 años con enfermedad de Crohn que curso con un cuadro de COVID-19, sin presentar actividad o sangrado secundario a la enfermedad, presentó lesiones purpúricas que mostraron en la biopsia, vasculitis con depósitos de IgA por inmunofluorescencia aunado a niveles séricos elevados de IgA.<sup>16</sup> Por otro lado el síndrome multisistémico temporalmente asociado a SARS-CoV-2 (PIMS-TS), es una entidad similar al síndrome de Kawasaki, el cual se ha asociado a niveles elevados de IgA sérica, vasculitis con infiltración de IgA en epitelio bronquial y macrófagos.<sup>17</sup> Además se sabe que existe un aumento en la permeabilidad intestinal como mecanismo fisiopatológico de la diarrea y mala absorción, sugiriendo una disrupción en la función de la barrera intestinal que pudiera estar asociada también por infiltración de IgA.<sup>18</sup>

Un factor distintivo de la infección por COVID-19 es la trombosis difusa presente en los vasos de pequeño calibre, debido a que la causa aún no está bien definida la IDSA realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en donde se asoció la severidad del cuadro clínico con niveles elevados de



IgA total y de anticuerpos antifosfolípidos principalmente anticardiolipina IgA y anti beta 2-glicoproteína IgA. Como probable factor desencadenante se encuentra el factor surfactante ya que es rico en proteínas fijadoras de fosfolípidos, esta teoría podría explicar la inducción de un síndrome antifosfolípidos secundario a una infección viral.<sup>19</sup>

En un estudio que comparó la población japonesa y estadounidense asociado a la deficiencia selectiva de IgA, se concluyó que existe un mayor índice de infección entre los paciente que poseen deficiencia selectiva de IgA contra lo que no la poseen<sup>14</sup>, esto puede estar relacionado también como una estrategia de profilaxis con la finalidad de estimular la producción de IgA secretora, por ejemplo, la estimulación de IgA con probióticos y prebióticos puede fortalecer la resistencia a infecciones virales como se estudió en la influenza AH3N2.<sup>15</sup>

La principal causa de mortalidad de los pacientes graves y críticos con COVID-19 es la insuficiencia respiratoria por el síndrome de dificultad respiratoria aguda derivada de la respuesta inmune inflamatoria, caracterizada por un aumento de citocinas y quimiocinas como IL-2, IL-7, IP-10, G-CSF, MCP-1, TNF e IL-6 y la posterior hiperactivación del endotelio vascular, permitiendo la entrada al sitio de infección células del sistema inmune innato como monocitos, macrófagos y neutrófilos que mediante sus mecanismos de control de patógenos aumentan el daño tisular.<sup>25,26</sup> En los pacientes con COVID-19, los anticuerpos de tipo IgA podrían jugar un papel importante para contener la infección, al neutralizar las partículas virales de SARS-CoV-2 y controlar la respuesta inflamatoria y celular, ya que en muchos de los pacientes IgA se encuentra incrementada de forma importante.

## **Planteamiento del problema**

A la fecha poco se conoce de la respuesta inmune generada en pacientes afectados por la infección con SARS-CoV-2 y cómo ésta se relaciona con el aumento de la gravedad de la patología. Una de las ramas efectoras importantes para la generación de inmunidad de larga duración contra patógenos y en especial contra los virus es la respuesta de anticuerpos; sin embargo, no todos los anticuerpos que se generan en respuesta a una infección viral son capaces de inducir protección. Se ha identificado de forma importante en pacientes afectados por SARS-CoV-2 la presencia de anticuerpos de tipo IgG e IgA. Estos anticuerpos regulan de manera importante la respuesta inmune en mucosas, neutralizando partículas virales y regulando la respuesta proinflamatoria mediante la unión a receptores Fc $\alpha$ R en monocitos y macrófagos inflamatorios en los sistemas respiratorio y digestivo. Por lo que en este proyecto no enfocamos en describir la respuesta de anticuerpos de tipo IgA sérico de pacientes críticos con COVID-19, que se correlacionó con el desenlace favorable o fatal de la patología, lo que nos llevó al desarrollo de marcadores como del título de anticuerpos de tipo IgA para el manejo y toma de decisiones de los pacientes con COVID-19 en el área de terapia intensiva (UCI).

### ***Pregunta de Investigación***

Existe relación entre los niveles séricos de anticuerpos de tipo IgA contra la proteína S1 de SARS-CoV-2 y el desenlace de la enfermedad (mortalidad)

### **Hipótesis**

Ho: No existe relación entre niveles de IgA contra la proteína S1 de SARS-CoV-2 y mortalidad de la enfermedad.

Hi: La presencia de niveles séricos de IgA antiproteína S1 de SARS COV2 se relaciona con menor mortalidad para los pacientes con COVID-19

### **Objetivos**

#### **Objetivo General**

Evaluar la relación entre los niveles séricos de IgA contra SARS-CoV-2 y la mortalidad de los pacientes COVID-19 internados en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN SXXI del IMSS.

## **Objetivos particulares**

1. Cuantificar los niveles de IgA en sangre de pacientes COVID-19.
2. Determinar la relación entre los niveles séricos de IgA y la mortalidad de pacientes COVID-19.
3. Estimar la diferencia entre los niveles séricos de IgA y la severidad en pacientes con COVID 19.

## **Metodología**

### ***Diseño del Estudio***

**Analítico, transversal, prospectivo**

### ***Universo de trabajo***

Pacientes adultos que ingresaron con sintomatología asociada a COVID-19 (fiebre  $\geq 38$  C, tos, fatiga, cefalea, disnea) a la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, y que contaban con prueba de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2.

### ***Criterios de inclusión***

1. Pacientes adultos de ambos sexos, mayores de 16 años que ingresaron a la la UMAE Hospital de especialidades del CMN SXXI con diagnóstico de COVID-19 y que se corroboró mediante la prueba de RT-PCR

### ***Criterios de no inclusión***

1. Pacientes portadores de enfermedades inmunosupresoras: VIH+, Virus de Hepatitis C, inmunodeficiencias primarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso y bajo tratamiento con inmunosupresores
2. Pacientes o representantes legales que no aceptaron participar en el estudio

### ***Criterios de Eliminación***

1. Pacientes que rechazaron continuar en el estudio.
2. Pacientes con expediente incompleto.
3. Pacientes en los que no se logró efectuar la evaluación completa de la respuesta inflamatoria, serológica y celular.

### ***Tamaño de muestra***

1. Se consideraron las condiciones de la pandemia y el número de pacientes que se diagnostican, se consideró una muestra por conveniencia y se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de marzo a septiembre de 2020

### **Variables**

#### **Variables dependientes**

1. Radio de anticuerpos
2. Alta médica por mejoría o desenlace fatal

#### **Variables Independientes**

1. Prueba positiva de RT-PCR para COVID-19
2. Gravedad de la enfermedad evaluada por las siguientes escalas: SOFA, qSOFA, y SIRA (Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto)
3. Edad
4. Género
5. Presencia de comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatías, sobrepeso/obesidad

#### **Definición operacional de las variables**

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo en años a partir del nacimiento	Tiempo en años a partir del nacimiento	Años	Expediente clínico
Género	Cualitativa Nominal Dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en	masculino o femenino	0=hombre 1= mujer	Expediente clínico

		hombres o mujeres			
Caso confirmado	Cualitativa Dicotómica	Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE	Positivo o negativo	Positivo o negativo a SARS CoV2	Expediente clínico/ o resultado del laboratorio reconocido a solicitud
SOFA (Secuencial Organ Failure Assessment Score)	Cuantitativa Discreta	Escala utilizada para la valoración de la severidad de disfunción orgánica, la cual involucra parámetros clínicos (Frecuencia arterial media y escala de Glasgow) y	puntuación SOFA más alta está asociada con una mayor probabilidad de mortalidad	valores del 0 al 4	Expediente clínico

		de laboratorio (Plaquetas, ×10 <sup>3</sup> /μL, Bilirrubina, mg/dL, Creatinina, mg/Dl, etc.)			
Radio de anticuerpos	Cuantitativa continua	Radio de anticuerpos es el valor reportado por el kit utilizado para esta medición (EUROIMMU N)	El radio de anticuerpos es obtenido por la relación suero paciente del paciente entre el calibrador de la prueba, lo que dará como resultado el radio.	Positivo o negativo	Técnica ELISA

## DEFINICIONES

**Caso sospechoso:** Paciente adulto que en los primeros 7 días presentó al menos dos de los siguientes signos o síntomas: tos, fiebre o cefalea. Acompañadas de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: Disnea, artralgias, mialgias, odinofagia/dolor faríngeo, rinorrea, conjuntivis, dolor torácico.

**Caso confirmado:** Paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE

**Caso grave:** Paciente que con neumonía, Síndrome Respiratorio Agudo Severo o insuficiencia renal.

**SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*):** Escala utilizada para la valoración de la severidad de disfunción orgánica, la cual involucra parámetros clínicos (Frecuencia arterial media y escala de Glasgow) y de laboratorio (Plaquetas,  $1 \times 10^3$  / $\mu$ L. Bilirubina, mg/dL. Creatinina, mg/dL. etc). Tiene valores del 0 al 4, donde una puntuación SOFA más alta está asociada con una mayor probabilidad de mortalidad. El puntaje califica la anormalidad por sistema de órganos y explica las intervenciones clínicas.<sup>25</sup>

**qSOFA (*quick SOFA*):** Escala simplificada denominada "SOFA rápido" para facilitar la identificación de pacientes potencialmente en riesgo de morir. Consta de tres parámetros clínicos (Frecuencia respiratoria  $\geq 22$  /min, cambio en el estado mental y presión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg) a los que se les asigna un punto (Valores de la escala de 0-3). La puntuación qSOFA de  $\geq 2$  puntos indica disfunción orgánica<sup>26</sup>

**SIRA (Síndrome de Insuficiencia Respiratoria del Adulto):** Síndrome agudo caracterizado por falla respiratoria de origen no cardiogénico que conlleva a disfunción en la oxigenación.<sup>27</sup>

**Diabetes Mellitus:** La diabetes de tipo 2 es un trastorno crónico que afecta la manera en la cual el cuerpo metaboliza el azúcar (glucosa), una fuente importante de combustible para el cuerpo

**Hipertensión arterial:** La hipertensión arterial es una enfermedad crónica en la que aumenta la presión con la que el corazón bombea sangre a las arterias, para que circule por todo el cuerpo

**Cardiopatía:** Es una condición patológica que involucra diferentes alteraciones del corazón como la enfermedad isquémica (alteración en el aporte de oxígeno al corazón), la insuficiencia cardiaca, entre otras.

**Hepatopatía:** Condición patológica que se caracteriza por alteración en la función hepática y cuya etiología puede ser de origen diverso.

**Neumopatía:** Condición patológica que se caracteriza por alteración en la función respiratoria y cuya etiología puede ser de diferente origen.

### ***Procedimiento General***

En nuestro modelo de muestreo no probabilístico de casos consecutivos de pacientes que cumplen con los criterios de selección y que acepten participar en el estudio (o los representantes legales) mediante consentimiento informado (con firma en la carta de consentimiento informado, ver Anexos), se realizó el siguiente proyecto. Los pacientes con sintomatología de COVID-19 y que acudieron a la UMAE fueron evaluados por los médicos encargados de Admisión Continua de Urgencias de pacientes con potencial infección por SARS-CoV-2. El área de *Triage* respiratorio se diseñó como un circuito *lean health* con la finalidad de ser más eficiente el proceso de valoración clínica de los pacientes.<sup>28</sup>

### ***Diagnóstico molecular***

Una vez hecho el diagnóstico clínico de presunción se tomó una muestra para diagnóstico molecular (RT-PCR). Por disposición oficial, las muestras de los pacientes sospechosos se enviaron a los laboratorios de vigilancia epidemiológica del IMSS quienes son los encargados y certificados institucionalmente para realizar el diagnóstico y reportar los casos. Fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes que se ingresaron a hospitalización en esta unidad (UMAE HE CMN SXXI, IMSS). Las muestras iniciales se tomaron en pacientes sin resultado de RT-PCR, ya que la entrega del resultado lleva 48 horas. Por lo que se tomaron muestras en pacientes con resultados negativos (Ver Anexo de Flujograma de muestras COVID-19).



### ***Detección del virus SARS-CoV-2***

El diagnóstico molecular se basa en la realización de una prueba de qRT-PCR de tamizaje y otra confirmatoria empleando los iniciadores y sondas diseñados por V. Corman y col. del Charité, Berlín (Anexos). El grupo de V. Corman diseñó tres juegos de iniciadores y sondas que permiten la amplificación específica de fragmentos de los genes del virus SARS-CoV-2: gen RdRp (RNA Polimerasa dependiente de RNA), gen N (proteína de la nucleocápside) y gen E (proteína de la envoltura). La prueba de tamizaje se realizó empleando la región del gen E y la prueba confirmatoria se hace utilizando los iniciadores para un gen alternativo como RdRp.

### ***Toma de la muestra periférica***

La toma de muestra de sangre se realizó 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 de la hospitalización.

La determinación del índice de anticuerpos se realizó como a continuación se detalla.

Se analizó la presencia de anticuerpos de tipo IgA mediante kits para anticuerpos contra las proteínas S1. Utilizando placas de dilución se agregaron 5 µl de muestras y 95 µl de buffer de dilución. Se transfirieron las diluciones a la placa recubierta con los antígenos junto con los controles positivos, negativos y calibradores, y posteriormente se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Finalizada la incubación se realizaron 4 lavados con el buffer correspondiente, después se agregaron el anticuerpo secundario (anti-IgA) acoplado a peroxidasa de rábano (HRP) en dilución 1:4000 y se incubaron durante 1 hora. Para finalizar se lavaron las placas y se agregaron a cada pozo 100 µl de la solución reveladora TMB, se incubaron en oscuridad a temperatura ambiente durante 10 minutos y la reacción se detuvo con 10 µl de HCl 2.5 N por pozo. Se leyeron las placas a 490 nm mediante un lector de microplacas.

### ***Análisis estadístico***

Se utilizó estadística descriptiva con base a las variables de interés. Así para las variables categóricas se reportó proporciones. Para variables cuantitativas discretas o continuas, se determinó

la media, mediana, moda y desviación estándar. De acuerdo a su distribución y varianza, se determinó el uso de estadísticos paramétricos o no-paramétricos. Así el análisis comparativo entre las características sociodemográficas (hombre vs mujer), edad (categorías de edad), comorbilidades (enfermo vs no enfermo), gravedad; con la concentración de los biomarcadores inflamatorios, ya sea frecuencias, medias o distribuciones de poblaciones, se realizaron pruebas de hipótesis mediante t de Student ó U-Mann Whitney o ANOVA de 2 vías y post-prueba Bonferroni o Dunn cuando así corresponda. Se elaboro los mejores modelos de regresión logística, para estimar el riesgo de ser positivo para SARS-CoV2, así como de su gravedad y de presentar mayor o menor incremento en la respuesta. Los resultados se procesaron utilizando Excel, GraphPad Prisma y el programa STATA v.14.

### ***Aspectos éticos***

Para la realizar el presente protocolo se solicitó la aprobación por el Comité de local de ética del HE del CMN “Siglo XXI” del IMSS (3601). Se consideró que los sujetos incluidos en este estudio tenían un riesgo mayor al mínimo, por lo que se solicitó la firma de una carta de consentimiento informado antes de iniciar el estudio.

Marco Legal: Este protocolo respetó las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Aunado a lo anterior, se respetó cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, y en el reglamento de la ley general de salud, tanto en materia de investigación para la salud (Título Quinto). El protocolo no calificó para subordinarse a otras normas oficiales mexicanas específicas, ya que no utiliza compuestos radioactivos, compuestos químicos marcados, animales de laboratorio, partículas o materiales susceptibles de transmitir enfermedades infecciosas, ingeniería genética, terapia celular, ni sustancias químicas reactivas o tóxicas.

Se consideró que los sujetos sometidos a este estudio se solicitó la firma de una carta de consentimiento informado antes de iniciar el mismo (Anexo Carta de consentimiento). La persona que solicitó dicho consentimiento fue el investigador principal y/o alguno de los colaboradores que fueron considerados como sub-investigadores.

Riesgo de la Investigación: Dado que este protocolo incluye la toma de muestras sanguíneas, esta se clasificó con un riesgo tipo II (mayor que el mínimo), pero sólo realizó en pacientes adultos.

**Balance Riesgo/Beneficio:** Dado que las determinaciones biológicas se hicieron en el laboratorio, donde la UIMIQ cuenta con las medidas de bioseguridad necesarias para ello, así como el manejo confidencial de los datos, y de que el procedimiento en los pacientes es parte del manejo indicado por su padecimiento. El único riesgo es el relacionado con la toma de sangre, la cual se realizó por un profesional con experiencia, los cuales se ven altamente superados por el beneficio académico y social de la información a obtener.

**Confidencialidad:** Todos los pacientes que ingresaron al estudio fueron tratados con apego estricto de confidencialidad, quedando prohibida la divulgación de sus datos personales y médicos. Las hojas de recolección de datos (Anexo Recolección de datos) se mantuvieron en resguardo en la UIMIQ de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN SXXI y únicamente se utilizaron por los investigadores con los propósitos de la investigación. En el expediente clínico del paciente se anotaron los datos clínicos relevantes para el seguimiento de su padecimiento y los resultados de laboratorio. Los reportes de la investigación, como los artículos publicados o presentaciones en congresos y foros académicos, no incluyeron ninguno de los datos personal de los participantes.

**Selección de Participantes:** Antes de invitar a cada paciente a participar en el proyecto, se le explicó ampliamente su patología y las estrategias terapéuticas que le correspondían al momento, así como la posibilidad de participación en la investigación y los riesgos y potenciales beneficios que pueden derivar de ello. Si el paciente decidió no ser seleccionado para el protocolo se continuó su tratamiento tal y como estaba indicado de acuerdo con el protocolo de tratamiento de pacientes con COVID-19 en la UMAE Hospital de Especialidades de CMN “Siglo XXI”, acordes a la norma oficial mexicana vigente y la normativa del IMSS. Se invitó a participar a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que exentaron los criterios de exclusión o eliminación.

### **Aspectos de Bioseguridad**

1. La investigación se consideró de riesgo mínimo en aspectos de bioseguridad ya que se colectaron datos del expediente clínico, a través de un cuestionario, así como de la toma de muestra sanguínea por personal calificado y con material estéril. Se anexó la carta de bioseguridad que informa acerca del manejo de muestras de sangre. Los RPBI generados durante el estudio fueron manejados bajo la norma NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

2. Las muestras de sangre se recolectaron en el área asignada para manejo de los pacientes con COVID-19. Una vez colectadas se colocaron en hieleras etiquetadas adecuadamente para su transporte exclusivo a la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica de la UMAE del Hospital

de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, por los investigadores responsables del proyecto.

3. Las muestras de sangre se obtuvieron de pacientes que cumplieron los criterios de selección. Todo el material punzocortante que se empleó para la toma de muestras, así como el desecho de estas en el laboratorio se depositaron en recipientes especiales, manejados por expertos para el desecho de estos. La UIMIQ cuenta con campanas y áreas para el trabajo con nivel de bioseguridad 2, necesarias para el manejo de las muestras de estos pacientes.

4. Las muestras de plasma o suero se almacenaron en ultracongeladores del biobanco de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica de la UMAE del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

5. Este protocolo no contempló el uso de fármacos o de procedimientos quirúrgicos más allá de los indicados por las normas vigentes para el tratamiento de infección por SARS-CoV2, por lo cual los riesgos y efectos colaterales para el participante fueron mínimos, restringiéndose a la posible formación de un hematoma debido a la punción de la vena para la toma de la muestra. Esto se explicó con detenimiento en la carta de consentimiento y asentimiento.

### **Recursos, Financiamiento y Factibilidad**

Los participantes en el proyecto, personal de base y médicos residentes que tienen amplia experiencia en la atención de pacientes con infecciones graves.

La Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica de la UMAE del HE del CMN Siglo XXI, cuenta con áreas de bioseguridad 1 y 2 con las condiciones para el procesamiento y manejo de las muestras, así como personal capacitado, y la instrumentación requerida como; micropipetas, centrífugas y acceso a citómetros de flujo del Centro de Instrumentos de la Coordinación de Investigación en salud del IMSS para el análisis citómico para la determinación de citocinas séricas. El grupo de colaboradores de la UIM en Inmunoquímica tiene amplia experiencia en la realización de análisis citómico, como consta por los artículos publicados.

### **Recursos requeridos**

- Investigadores: Médicos del Hospital de Especialidades e investigadores de la UIM en Inmunoquímica, de la UMAE, del Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI.
- Equipo: centrífugas, citómetro de flujo.
- Equipo de cómputo: propiedad del investigador principal.

- Papelería: proporcionada por los investigadores.
- Paquete estadístico: se utilizará paquete Graph Pad Prisma versión 5.0 y el software STATA v.14 ya integrados en los equipos de cómputo destinado para la investigación.

## Resultados

Se recabaron las muestras de un total de 45 pacientes de COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, recabando los datos clínicos y de laboratorio mediante la hoja de recolección de datos, representados en la siguiente tabla.

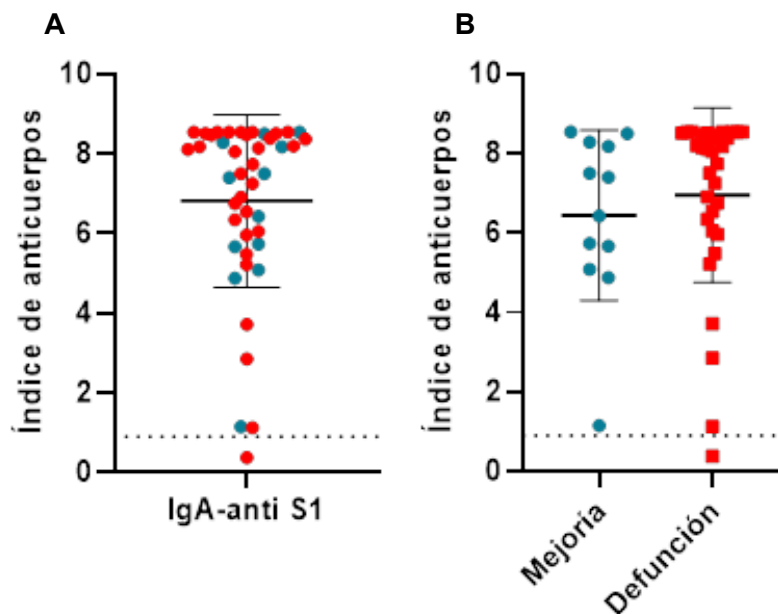
Características	Población total n=45	Pacientes con mejoría n=12	Pacientes fallecidos n=33	Valores de referencia	Valor de p*
<b>Edad, Media (Intercuartil IQR)</b>	62 (53-72)	52 (37-71)	63 (57-72)		0.0218 *
<b>Hombres n (%)</b>	28 (62.22)	6 (50)	22 (66.66)		0.3078
<b>Mujeres n (%)</b>	17 (37.77)	6 (50)	11 (33.33)		
<b>Comorbilidades n (%)</b>					
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	9 (20)	3 (25)	6 (18.18)		0.8350
<b>Síndrome de Hipertensión Arterial</b>	18 (40)	5 (41.66)	13 (39.39)		0.5453
<b>Obesidad</b>	14 (31.1)	5 (41.66)	9 (27.27)		0.9193
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	3 (6.66)	1 (8.33)	2 (6.06)		0.8908
<b>Ninguno</b>	16 (35.55)	6 (50)	10 (30.3)		
<b>Biometría hemática Media (Intercuartil IQR)</b>					
<b>Leucocitos x 10<sup>3</sup>/μL</b>	11.84 (9.35-16.96)	9.20 (7.43-14.51)	14.62 (10.6-17)	4.5-10	0.0237 *
<b>Plaquetas x 10<sup>3</sup>/μL</b>	319 (233.75-463.75)	350 (254.25-463.5)	304.5 (224.5-463.75)	150-450	0.4079
<b>Neutrófilos x 10<sup>3</sup>/μL</b>	11.05 (7.86-15.54)	7.71 (5.75-12.74)	12.87 (9.37-15.76)	4-7	0.0131 *
<b>Linfocitos x 10<sup>3</sup>/μL</b>	0.71 (0.51-0.92)	0.81 (0.63-1.27)	0.62 (0.45-0.85)	2-4	0.0223 *
<b>Monocitos x 10<sup>3</sup>/μL</b>	0.6 (0.3-0.85)	0.56 (0.27-0.71)	0.67 (0.30-0.85)	0.4-0.9	0.5891
<b>Datos Clínicos (Intercuartil IQR)</b>					
<b>SOFA</b>	4 (3-7)	2 (2.25-4)	5.5 (3-7.75)		0.618

**Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de Pacientes con COVID-19.** Se realizaron análisis estadísticos mediante pruebas de chi-cuadrada (variables categóricas) o Mann-Whitney (variables continuas) ( $\alpha = 0,05$ ).  $p > 0,05$  \*

Los pacientes fueron divididos en dos cortes bajo los criterios de mejoría (n=12) y pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria (n=33) analizados mediante estadística descriptiva con las pruebas de chi cuadrada o exacta de Fisher.

Se contaron con muestras de suero de 45 pacientes obtenidos mediante venopunción el cual nos permitiría determinar la presencia de diferencias significativas en los pacientes críticos con COVID-

19 con respecto a la presencia de anticuerpos de tipo IgA contra la glicoproteína S de SARS-CoV-2, desarrollando una sintomatología grave y finalmente a un desenlace fatal; mediante técnicas de inmunoensayos de ELISA comparamos la respuesta de anticuerpos a nivel sistémico, detectando anticuerpos de tipo IgA contra las proteínas S1 para IgA mediante el Kit EUROINMUNE, representados en la figura 1.

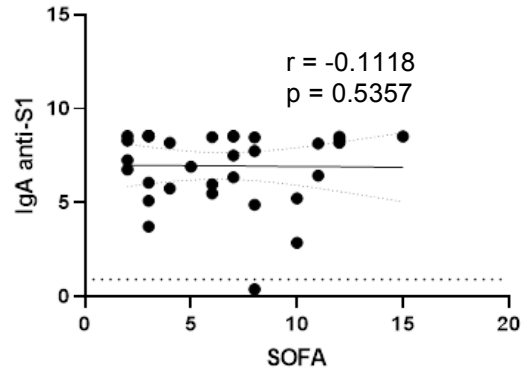


**Figura 1. Respuesta de anticuerpos en sangre periférica de pacientes críticos con COVID-19.** A) Determinación de anticuerpos de tipo IgA contra la proteína S1 de SARS-CoV-2 mediante ELISA, B) en azul se representa a los pacientes con una mejoría y en rojo pacientes que fallecieron; representado mediante el cociente  $((DO \text{ de la muestra} / DO \text{ del control positivo}) * 100)$  de anticuerpos donde es positivo para la presencia de anticuerpos con un índice mayor a 0.9. n=45, ANOVA de una vía,  $p < 0.0001$ .

Se puede observar una importante respuesta de anticuerpos de tipo IgA en sangre periférica, sin embargo, no observamos diferencias significativas al realizar el análisis estadístico entre los pacientes con mejoría con respecto a los pacientes que fallecieron, por lo que los anticuerpos de tipo IgA en este trabajo no estarían relacionados con la mortalidad de los pacientes críticos con COVID-19.

Para analizar si la diferencia entre los niveles séricos de IgA está relacionada con la severidad de los pacientes críticos con COVID-19, realizamos correlaciones con la escala de severidad SOFA representados mediante el coeficiente de correlación de Spearman, representados en la figura 2.

A



B

C

**Figura 2. Correlación entre la respuesta de anticuerpos en sangre periférica y escala SOFA de pacientes críticos con COVID-19.** Correlaciones entre el cociente de anticuerpos junto a la escala SOFA reportada en los pacientes críticos con COVID-19, a) anticuerpos de tipo IgA contra la proteína S1 de SARS-CoV-2, b) anticuerpos de tipo IgA de pacientes con mejoría y c) anticuerpos de tipo IgA de pacientes con desenlace fatal. n=33, Análisis de Correlación de Spearman.

El análisis de los coeficientes de Spearman nos indicará si los anticuerpos de tipo IgA estarían ayudando a resolver procesos inflamatorios limitando la infección y reflejándose en la reducción de la escala de severidad SOFA calculado para cada paciente en la unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, no se encontraron correlaciones entre la presencia o ausencia de los anticuerpos con respecto a la severidad de cada paciente independientemente de la mejoría o el desenlace fatal.

## Discusión

A lo largo de 2020 y la primera mitad del 2021 la COVID-19 ha representado un problema de salud pública a nivel mundial, sin embargo, poco se conoce de la respuesta inmune generada en los pacientes críticos con COVID-19 y qué factores estarían relacionados con el aumento de la gravedad de la patología. Es por tanto indispensable identificar posibles herramientas para el enfoque y manejo adecuado de los pacientes críticos que requieren de ventilación mecánica asistida, mediante la descripción de la inmunidad desarrollada a raíz de la infección.

Se ha observado que la infección por SARS-CoV-2 promueve una respuesta robusta de anticuerpos de tipo IgM, IgG e IgA contra las proteínas S, N y no estructurales (ORF8, por ejemplo) después de 4 u 8 días de la aparición de los síntomas iniciales; sin embargo, a pesar de la presencia de la respuesta inmune adaptativa algunos pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda grave.<sup>29,30,31</sup>

Recientemente se ha reportado la actividad de IgA en el inicio y resolución de la inflamación, tanto

en las mucosas como en tejido carente de mucosa.<sup>32,33</sup> La función inmunológica atribuida a IgA consiste en la unión de los patógenos y la neutralización para prevenir la infección en las mucosas. Se ha observado que en infecciones respiratorias virales como Influenza H1N1, SARS-CoV y MERS-CoV neutralizan partículas virales e impide su unión a las células epiteliales.<sup>33</sup> Al analizar la respuesta en sangre periférica de los pacientes críticos, se observa presencia de anticuerpos de tipo IgA contra la proteína S en el 98% de los pacientes analizados en el presente trabajo. Sin embargo, al dividir la población entre pacientes con mejoría y defunción no observamos diferencias significativas en cuanto a los niveles de IgA séricos. Por lo que, la respuesta de anticuerpos IgA de los pacientes críticos no es lo suficientemente robusta para limitar la infección por SARS-CoV-2 así como el daño tisular causado por el mismo. Al comparar la respuesta de anticuerpos con la escala de severidad SOFA con el fin de encontrar un indicativo de la evolución de la severidad no observamos correlaciones significativas que nos indique que IgA contra S1 ayude a disminuir la gravedad y así mismo la mortalidad derivada de la patología.

Sin embargo, aún queda por explorar la capacidad efectora de los anticuerpos de tipo IgA contra la proteína S ya que se ha reportado que altos títulos de anticuerpos no neutralizantes y errores en vías de señalización de respuesta a interferones, principalmente en factores de transcripción como IRF3, IRF7, IRF9 e ISGF3 en pacientes críticos con COVID-19 e influenza, lo que apuntaría al desarrollo de inmunopatologías;<sup>34</sup> principalmente asociados con el desarrollando títulos elevados de anticuerpos de tipo IgG no neutralizantes contra las proteínas virales, correlacionando con una mayor carga viral.<sup>34</sup> Por lo que es importante analizar la presencia de anticuerpos de tipo IgA neutralizantes y analizar si correlacionan con la mortalidad y la severidad ya que con solo la presencia de los anticuerpos no es indicativo de los mismos.

## **Conclusión**

No se encontraron correlaciones entre la presencia de anticuerpos en sangre periférica con la severidad y la mortalidad de los pacientes críticos con COVID-19, sin embargo, no descartamos asociaciones con parámetros clínicos como proteína c reactiva, dímero D o con IL-6 con la mejoría clínica de los mismos, lo cual nos permitiría analizar la presencia de correlaciones y por ende el diseño de modelos matemáticos para la toma de decisiones durante la estancia hospitalaria de los pacientes críticos con COVID-19.



## Referencias

1. Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 25(3), 278–280. <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>
2. Wu, D., Wu, T., Liu, Q., & Yang, Z. (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>
3. Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., Trilling, M., Lu, M., Dittmer, U., & Yang, D. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of medical virology*, 92(5), 491–494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
4. Petersen, E., Koopmans, M., Go, U., Hamer, D. H., Petrosillo, N., Castelli, F., Storgaard, M., Al Khalili, S., & Simonsen, L. (2020). Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(9), e238–e244. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9)
5. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
6. Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., & Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International journal of surgery (London, England)*, 76, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2020.02.034>
7. Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., Yang, P., Sarao, R., Wada, T., Leong-Poi, H., Crackower, M. A., Fukamizu, A., Hui, C. C., Hein, L., Uhlig, S., Slutsky, A. S., Jiang, C., & Penninger, J. M. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436(7047), 112–116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
8. Imai, Y., Kuba, K., & Penninger, J. M. (2008). The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Experimental physiology*, 93(5), 543–548. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040048>
9. Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in immunopathology*, 39(5), 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
10. Kindler, E., & Thiel, V. (2016). SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. *Cell host & microbe*, 19(2), 139–141. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.012>
11. Okba, N., Müller, M. A., Li, W., Wang, C., GeurtsvanKessel, C. H., Corman, V. M., Lamers, M. M., Sikkema, R. S., de Bruin, E., Chandler, F. D., Yazdanpanah, Y., Le Hingrat, Q., Descamps, D., Houhou-Fidouh, N., Reusken, C., Bosch, B. J., Drosten, C., Koopmans, M., & Haagmans, B. L. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerging infectious diseases*, 26(7), 1478–1488. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>

12. Chan, C., Oey, N. E., & Tan, E. K. (2020). Mental health of scientists in the time of COVID-19. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 956. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.039>
13. Yu, H. Q., Sun, B. Q., Fang, Z. F., Zhao, J. C., Liu, X. Y., Li, Y. M., Sun, X. Z., Liang, H. F., Zhong, B., Huang, Z. F., Zheng, P. Y., Tian, L. F., Qu, H. Q., Liu, D. C., Wang, E. Y., Xiao, X. J., Li, S. Y., Ye, F., Guan, L., Hu, D. S., ... Zhong, N. S. (2020). Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *The European respiratory journal*, 56(2), 2001526. <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2020>
14. Hammarström, L., Vorechovsky, I., & Webster, D. (2000). Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clinical and experimental immunology*, 120(2), 225–231. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x>
15. Yamamoto, Y., Saruta, J., Takahashi, T., To, M., Shimizu, T., Hayashi, T., Morozumi, T., Kubota, N., Kamata, Y., Makino, S., Kano, H., Hemmi, J., Asami, Y., Nagai, T., Misawa, K., Kato, S., & Tsukinoki, K. (2019). Effect of ingesting yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 on influenza virus-bound salivary IgA in elderly residents of nursing homes: a randomized controlled trial. *Acta odontologica Scandinavica*, 77(7), 517–524. <https://doi.org/10.1080/00016357.2019.1609697>
16. Naito, Y., Takagi, T., Yamamoto, T., & Watanabe, S. (2020). Association between selective IgA deficiency and COVID-19. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 67(2), 122–125. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.20-102>
17. Allez, M., Denis, B., Bouaziz, J. D., Battistella, M., Zagdanski, A. M., Bayart, J., Lazaridou, I., Gatey, C., Pillebout, E., Chaix Baudier, M. L., Delaugerre, C., Molina, J. M., & Le Goff, J. (2020). COVID-19-Related IgA Vasculitis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 72(11), 1952–1953. <https://doi.org/10.1002/art.41428>
18. Viner, R. M., & Whittaker, E. (2020). Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 395(10239), 1741–1743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6)
19. Noval Rivas, M., Wakita, D., Franklin, M. K., Carvalho, T. T., Abolhesn, A., Gomez, A. C., Fishbein, M. C., Chen, S., Lehman, T. J., Sato, K., Shibuya, A., Fasano, A., Kiyono, H., Abe, M., Tatsumoto, N., Yamashita, M., Crother, T. R., Shimada, K., & Arditi, M. (2019). Intestinal Permeability and IgA Provoke Immune Vasculitis Linked to Cardiovascular Inflammation. *Immunity*, 51(3), 508–521.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.021>
20. Hasan Ali, O., Bomze, D., Risch, L., Brugger, S. D., Paprotny, M., Weber, M., Thiel, S., Kern, L., Albrich, W. C., Kohler, P., Kahlert, C. R., Vernazza, P., Bühler, P. K., Schüpbach, R. A., Gómez-Mejía, A., Popa, A. M., Bergthaler, A., Penninger, J. M., & Flatz, L. (2020). Severe COVID-19 is associated with elevated serum IgA and antiphospholipid IgA-antibodies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa1496. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1496>
21. Dos Santos, J., Soares, C. P., Monteiro, F. R., Mello, R., do Amaral, J. B., Aguiar, A. S., Soledade, M. P., Sucupira, C., De Paulis, M., Andrade, J. B., Almeida, F. J., Sáfaci, M., Mau, L. B., Brasil, J. M., Ramalho, T., Loures, F. V., Vieira, R. P., Durigon, E. L., de Oliveira, D., & Bachi, A. (2021). In Nasal Mucosal Secretions, Distinct IFN and IgA Responses Are Found in Severe and Mild SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in immunology*, 12, 595343. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.595343>
22. Tan, Y. J., Goh, P. Y., Fielding, B. C., Shen, S., Chou, C. F., Fu, J. L., Leong, H. N., Leo, Y. S., Ooi, E. E., Ling, A. E., Lim, S. G., & Hong, W. (2004). Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 11(2), 362–371. <https://doi.org/10.1128/cdli.11.2.362-371.2004>
23. Wu, H. S., Hsieh, Y. C., Su, I. J., Lin, T. H., Chiu, S. C., Hsu, Y. F., Lin, J. H., Wang, M. C., Chen, J. Y.,

- Hsiao, P. W., Chang, G. D., Wang, A. H., Ting, H. W., Chou, C. M., & Huang, C. J. (2004). Early detection of antibodies against various structural proteins of the SARS-associated coronavirus in SARS patients. *Journal of biomedical science*, 11(1), 117–126. <https://doi.org/10.1007/BF0225655423>. Rizzo, P., Vieceli Dalla Sega, F., Fortini, F., Marracino, L., Rapezzi, C., & Ferrari, R. (2020). COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm?. *Basic research in cardiology*, 115(3), 31. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0791-5>
24. Padoan, A., Sciacovelli, L., Basso, D., Negrini, D., Zuin, S., Cosma, C., Faggian, D., Matricardi, P., & Plebani, M. (2020). IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 507, 164–166. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.026>
25. Fowler, R. A., Lapinsky, S. E., Hallett, D., Detsky, A. S., Sibbald, W. J., Slutsky, A. S., Stewart, T. E., & Toronto SARS Critical Care Group (2003). Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*, 290(3), 367–373. <https://doi.org/10.1001/jama.290.3.367>
26. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
27. Cutts, S., Talboys, R., Paspula, C., Prempeh, E. M., Fanous, R., & Ail, D. (2017). Adult respiratory distress syndrome. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 99(1), 12–16. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0238>
28. Tejedor-Panchon, F., Montero, F. J., Tejedor Fernández, M., Jimenez-Murillo, L., Barca-Gázquez, J. M., & Quero-Espinosa, F. (2014). Improvement in hospital emergency department processes with application of lean methods. *Emergencias*, 26, 84–93.
29. Tan, Y. J., Goh, P. Y., Fielding, B. C., Shen, S., Chou, C. F., Fu, J. L., Leong, H. N., Leo, Y. S., Ooi, E. E., Ling, A. E., Lim, S. G., & Hong, W. (2004). Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 11(2), 362–371. <https://doi.org/10.1128/cdli.11.2.362-371.2004>
30. Wu, H. S., Hsieh, Y. C., Su, I. J., Lin, T. H., Chiu, S. C., Hsu, Y. F., Lin, J. H., Wang, M. C., Chen, J. Y., Hsiao, P. W., Chang, G. D., Wang, A. H., Ting, H. W., Chou, C. M., & Huang, C. J. (2004). Early detection of antibodies against various structural proteins of the SARS-associated coronavirus in SARS patients. *Journal of biomedical science*, 11(1), 117–126. <https://doi.org/10.1007/BF02256554>
31. Rizzo, P., Vieceli Dalla Sega, F., Fortini, F., Marracino, L., Rapezzi, C., & Ferrari, R. (2020). COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm?. *Basic research in cardiology*, 115(3), 31. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0791-5>
32. Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Bucci, E., Piacentini, M., Ippolito, G., & Melino, G. (2020). COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell death and differentiation*, 27(5), 1451–1454. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
33. Delphine Sterlin, Alexis Mathian, Makoto Miyara, Audrey Mohr, Francois Anna, Laetitia Claer, Paul Quentri c, Jehane Fadlallah, Pacale Ghillani, Cary Gunn, Rick Hockett, Sasi Mudumba, Amelie Guihot, CharlesEdouard Luyt, Julien Mayaux, Alexandra Beurton, Salma Fourati, JeanMarc Lacorte, Hans Yssel, Christophe Parizot, K arim Dorgham, Pierre Charnea, Zahir Amoura, Guy Gorochov (2020), IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. medRxiv, 2020.2006.2010.20126532.

34. Zhang, Q., Bastard, P., Liu, Z., Le Pen, J., Moncada-Velez, M., Chen, J., Ogishi, M., Sabli, I., Hodeib, S., Korol, C., Rosain, J., Bilguvar, K., Ye, J., Bolze, A., Bigio, B., Yang, R., Arias, A. A., Zhou, Q., Zhang, Y., Onodi, F., ... Casanova, J. L. (2020). Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, 370(6515), eabd4570. <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>

## Anexo

### Anexo 1. Carta de consentimiento informado



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

**Carta de consentimiento informado para  
participación en protocolos de investigación  
(adultos)**

Nombre del estudio:	<b>Estudio de la respuesta de anticuerpos del isotipo IgA sérico en pacientes COVID-19 hospitalizados en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS y su relación con el desenlace de la enfermedad.</b>
Patrocinador externo (si aplica):	_____
Lugar y fecha:	_____
Número de registro institucional:	_____
Justificación y objetivo del estudio:	<p>A usted se le invita a participar en este estudio por que cumple con los criterios de inclusión, que dentro de ellos es presentar la enfermedad COVID-19, generada por el virus SARS-CoV2 (Coronavirus).</p> <p>Nuestro objetivo es conocer si la cantidad de mediadores inflamatorios llamadas quimioquinas (que son pequeñas proteínas que nuestro cuerpo produce en respuesta un proceso infeccioso o inflamatorios para llamar o convocar a más células, llamadas leucocitos, a esta respuesta de defensa), que tiene en su sangre al su ingreso al Hospital, se relacionará con la evolución de su enfermedad o no.</p> <p>Al igual que usted, otras personas más serán invitadas a participar. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.</p>
Procedimientos:	<p>Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:</p> <p>Le pediremos que nos permita tomarle de su brazo dos muestras de sangre, una al inicio de su evaluación por el servicio de emergencia/urgencias. La cantidad de sangre que le tomaremos en cada ocasión equivale a una cucharada sopera regular (6mL). También requerimos que nos otorgue autorización para tomar algunos datos de su expediente clínico que nos permitan saber detalles del proceso infeccioso.</p> <p>De cada una la muestra de sangre obtendremos el suero (la parte líquida de la sangre) y mediremos las citocinas por una prueba que usa anticuerpos para su detección (pruebas conocidas como Inmunoensayo).</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>Dolor o moretón en el brazo donde entra la aguja para tomar la sangre. En este estudio más allá del dolor mínimo asociado con la toma de sangre, las molestias son la recopilación de la información mediante el cuestionario y la toma de signos vitales. La información recopilada de su expediente clínico será tomada bajo absoluta reserva y no se manipularán sus datos personales ya que no son necesarios para el análisis.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>Aunque directamente no obtendrá ningún beneficio de los datos obtenidos, estos permitirán verificar si los niveles de citocinas pueden o no servir como indicadores de los pacientes a complicarse o resolver más rápido la enfermedad y orientar la vigilancia selectivamente en un futuro.</p>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>Usted recibirá el tratamiento adecuado para resolver la infección respiratoria que padece, independientemente que resulte ser por COVID-19 u otro agente infeccioso diferente a SARS CoV2, en el remoto caso de presentarse complicaciones asociadas a su participación en el presente estudio, el IMSS</p>

---

otorgará y cubrirá todas las atenciones requeridas.

Si a Usted le interesan conocer sus resultados de lo que analizamos de su sangre y células de defensa, puede contactar a la responsable del proyecto, la Dr. Constantino Roberto Lopez Macias: teléfono: 55 56 27 6900 ext 22476

---

Participación o retiro:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como paciente atendida en el MSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto participar y hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

---

Privacidad y confidencialidad:

La información que obtengamos de su expediente clínico será guardada de manera confidencial, para garantizar su privacidad. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

---

**Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por seis meses tras lo cual se destruirá la misma.

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

Investigadora o Investigador  
Responsable:

Dr. Constantino Roberto López Macias. Unidad de Investigación Médica en  
Inmunoquímica. Hospital de Especialidades, CMNN "Siglo XXI", IMSS  
Teléfono. 55 56 276900 ext. 22476

---

Colaboradores:

Dr. Luis Eduardo Martínez Ascencio, Teléfono: 5580755044

---

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del 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: [comité.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainv@imss.gob.mx)

---

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante

\_\_\_\_\_  
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**

## Anexo 2. Carta de Recolección de datos

<b>Nombre del paciente</b>							
<b>Número de afiliación</b>							
<b>Teléfono</b>							
<b>Edad</b>							
<b>Género</b>		Masculino			Femenino		
<b>Peso (kg)</b>							
<b>Talla (m)</b>							
<b>Comorbilidades</b>	<b>Comorbilidades (Índice de Charlson)</b>						
	Diabetes	Si (1)	No (0)	Hipertensión Arterial	Si (1)	No	
	Complicación crónica de DM	Si (1)	No (0)	Dislipidemia	Si (1)	No	
	Enfermedad arterial periférica	Si (1)	No (0)	Insuficiencia cardíaca IV	Si (1)	No	
	Enfermedad vascular cerebral	Si (1)	No (0)	Cardiopatía isquémica /IAM	Si (1)	No	
	Demencia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia renal crónica	Si (1)	No	
	Epilepsia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia hepática aguda	Si (1)	No	
	Enf. Tejido conectivo	Si (1)	No (0)	Cirrosis hepática	Si (1)	No	
	Hipotiroidismo	Si (1)	No (0)	Lupus	Si (1)	No	
	inmunosupresión	Si (1)	No (0)	infección VIH /SIDA	Si (1)	No	
	RCP previo a ingreso	Si (1)	No (0)	EPOC	Si (1)	No	
	Linfoma	Si (1)	No (0)	Leucemia	Si (1)	No	
	Tumor solido	Si (1)	No (0)	Úlcera gastroduodenal	Si (1)	No	
	Tabaquismo	Si (1)	No (0)	Exposición humo	Si (1)	No	
<b>Medicación Crónica</b>							
<b>Diagnóstico de ingreso</b>							
<b>Fecha ingreso a TRIAGE</b>							
<b>Fecha de ingreso a unidad COVID</b>							
<b>Fecha de inicio de síntomas</b>							
<b>Síntomas iniciales</b>		Si	No		Si		
Otros síntomas				Fatiga			
				Diarrea			
				Náuseas			
				Hiposmia/anosmia			
				Artralgias			
				Cefalea			
				Dolor torácico			
				Otros, especifique			
<b>Laboratorios</b>	<b>Parámetro</b>		<b>Ingreso</b>		<b>Días 3-7</b>		<b>Día</b>
	Hemoglobina						
	Leucocitos totales						
	Linfocitos totales						
	Neutrófilos totales						
	Plaquetas						
	Creatinina						
	Glucosa						
	Bilirubinas totales						
	DHL						
	Proteína C reactiva						
	Procalcitonina						
	Dímero D						
	Fibrinógeno						
	CK total						
	Uresis (ml/kg/hora)						
Lactato							

#### Anexo 4. Carta de Bioseguridad

#### CARTA DE ANUENCIA POR EL COMITÉ DE BIOSEGURIDAD PARA EFECTUAR EL ESTUDIO, CON IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD

Quien suscribe Dr. Constantino Roberto López Macias con número de matrícula 874301, adscrito a la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional "Siglo XXI", hace constar que el protocolo titulado: "Niveles séricos de IgA anti proteína S1 de SARS COV2, su relación con la evolución clínica y desenlace de la enfermedad en pacientes hospitalizados en IMSS Centro Médico Nacional Siglo XXI", del cual es responsable, **TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD** debido a que se trabajará con (marcar las opciones que apliquen):

- Material biológico infecto-contagioso: **Tejido sanguíneo de pacientes con COVID19**
- Cepas patógenas de bacterias o parásitos: \_\_\_ (bacteria o parásito) \_\_\_
- Virus: \_\_\_ (virus) \_\_\_
- Material radiactivo: \_\_\_ (radioisótopo(s)) \_\_\_
- Animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados: (tipo de material) \_\_\_
- Sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas: (tipo de material) \_\_\_
- Material que puede poner en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud o los derechohabientes del IMSS o afectar al medio ambiente: \_\_\_ (tipo de material) \_\_\_
- Animales (de laboratorio, granja o vida silvestre): \_\_\_
- Trasplante de células, tejidos u órganos \_\_\_
- Terapia celular \_\_\_

Asimismo, declara que conoce, ha leído y cumplirá las normas, reglamentos y manuales de bioseguridad que apliquen al proyecto (consultar: "Bioseguridad en la Investigación en Salud" de la página web de la Coordinación de Investigación en Salud del I.M.S.S.)

(Enlistar los documentos que apliquen):

- a) NOM-087-ECOL-SSA1-2002, aplicando todas las especificaciones descritas para la protección de los binomios ambiental-salud, ambiental-residuos peligrosos, así como el manejo y clasificación de Residuos Peligrosos Biológico-Infecciosos (RPBI) de manera adecuada, por lo cual esta normatividad será respetada en su totalidad en la presente propuesta de investigación.

También manifiesta que existe evidencia documental auditable de que:

- a) Se cuenta con los permisos y/o licencias oficiales que se requieran para llevar a cabo el trabajo propuesto.
- b) Las instalaciones de los laboratorios involucrados se encuentran en estado satisfactorio de operación y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto.
- c) El equipo a utilizar se encuentra en estado satisfactorio de operación.
- d) Existen dispositivos personales de protección que se encuentran en estado satisfactorio de operación.
- e) Los involucrados en el proyecto, incluyendo a los estudiantes que participen en el mismo, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente.
- f) Se mantendrán las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del proyecto y que el protocolo se suspenderá en caso de haber alguna irregularidad.

Dr. Constantino Roberto López Macias  
Investigador Titular D.

Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Tel: 56276900 ext. 21476

Correo electrónico: [constantino@sminmunologia.mx](mailto:constantino@sminmunologia.mx); [constantino.lopez@imss.gob.mx](mailto:constantino.lopez@imss.gob.mx)



