



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

TESIS DE POSGRADO

**PROTEÍNA INDUCIBLE POR INTERFERÓN GAMMA (IP-10) Y SU
RELACIÓN CON MARCADORES PROTROMBÓTICOS COMO
PREDICTORES DE GRAVEDAD EN PACIENTES INFECTADOS
CON SARS-COV-2 (COVID 19).**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA
DRA. MARTHA ALICIA RAMÍREZ GUERRA**

**ASESORES DE TESIS:
DR. ALEJANDRO HERNÁNDEZ SOLÍS
DRA. BIBIANA RUIZ SÁNCHEZ
DRA. CATALINA CASILLAS SUÁREZ**

N° DE REGISTRO:

DECS/JPO-CT-789-2021



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 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.



Universidad Nacional
Autónoma de México



Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**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 está 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.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, que desde el lejos se ha mantenido a mi lado de forma constante durante esta etapa de la residencia y en los momentos más difíciles.

A mi madre por apoyarme en todo momento, por desearme los mejores deseos, durante la etapa de la residencia.

A la Escuela de Posgrados de Sanidad Naval por permitirme y dar la facilidad de realizar la especialidad en el Hospital General de México.

Al Hospital General de México sobre todo al servicio de Neumología y a todos sus integrantes por ser parte de mi formación académica durante estos 4 años.

A mi amiga y compañera Argelia Flores que tuve el gusto de conocer durante la residencia de Neumología, gracias por su apoyo, enseñanzas y agradezco el aprendizaje obtenido por su parte como persona.

A mis amigos Yaneth Fermín, Gabriela Landa, Karla Bibiano, Patricia Zaragoza por todo el apoyo que me han brindado durante esta etapa.

A todos mis hermanos y amigos de la facultad de Medicina y la Escuela Medico Naval por apoyarme en todo momento bueno y malo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN.....	11
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVO GENERAL	13
Objetivos específicos.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES	26
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 se ha manifestado como una enfermedad grave, los pacientes han requerido de ingreso a unidades hospitalarias y sobretodo a una unidad de cuidados intensivos para su manejo cuando manifiestan enfermedad moderada y grave a crítica. Estos pacientes tienen mal pronóstico. Se espera correlacionar con este estudio la elevación de la proteína inducible por interferón gamma (IP-10) y los marcadores protrombóticos como predictores de gravedad y mortalidad.

El estudio se realizó con la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con un total de 105 que tuvieron infección por SARS-CoV-2 confirmada con la prueba de RT-PCR, así como estudios de laboratorio principalmente los identificados como protrombóticos. Es un estudio de diseño retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico siendo un tipo de estudio de cohorte en el cual se analizaron diferencias entre grupos con las pruebas de ANOVA, Kruskal-Wallis, ajustados por el Test de Dunn y se realizó correlación de Spearman con cada grupo y en general. Posteriormente se analizaron con las pruebas de Mann Whitney los niveles de IP-10 para la relación con la gravedad y la mortalidad.

Aunque al correlacionar IP-10 con los marcadores protrombóticos no se evidenció una relación fuerte, se observó elevación del Dímero D, Troponina I, entre los diferentes grupos y sobretodo con las defunciones. Se evidenció que los niveles aumentados de IP-10 tenía una fuerte correlación la gravedad y mortalidad de la enfermedad.

Al observarse y demostrar que la elevación de IP-10 se relaciona con la gravedad y mortalidad de los pacientes con infección causada por SARS-CoV-2, se podría considerar como marcador de inflamación predictor inicial.

Palabras clave: IP-10, SARS CoV-2, Protrombóticos, COVID 19.

ANTECEDENTES

Los coronavirus son virus no segmentados, mono catenarios y con envoltura de ARN de sentido positivo que pueden infectar a múltiples huéspedes incluyendo el humano. Son causantes de brotes en todo el mundo como en la pandemia del síndrome respiratorio agudo severo (MERS 2002), y el síndrome respiratorio de oriente medio en Corea del Sur 2012 (MERS).^{1,2}

El síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que pertenece a la familia Coronaviridae, provoca una enfermedad respiratoria aguda altamente transmisible, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19).¹ En diciembre de 2019 se informó en Wuhan, provincia de Hubei, China de un brote en curso de neumonía asociado con un nuevo coronavirus. En las semanas siguientes, las infecciones se propagaron por China y otros países del mundo. El 30 de enero de 2020 la OMS declaró el brote una emergencia de salud pública de preocupación internacional. El 12 de febrero de 2020, la OMS nombró a la enfermedad causada por el nuevo coronavirus "Enfermedad por Coronavirus 2019".³ El virus se propagó por todo el mundo en tiempo récord declarándose por la OMS en marzo de 2020 pandemia.⁴

El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha causado enfermedad grave al humano y que se ha extendido a nivel mundial en las últimas 2 décadas.⁴ Los coronavirus, son virus RNA que pertenecen a la familia Coronaviridae y pueden causar enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso central.⁶

Desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 30 de octubre de 2020 se reportaron casi 44 888 869 millones de casos y 1 178 475 millones de casos de muertes en todo el mundo. La tasa de letalidad global es del 2.6%.⁶ En México hasta el 31 de octubre de 2020 se confirmaron 924,962 casos totales y 91,753 defunciones totales por COVID-19. La distribución por sexo en los casos confirmados muestra un predominio del 51% en hombres. La mediana de edad en general es de 43 años.⁸

El virus SARS-CoV-2 afecta principalmente el sistema respiratorio, aunque algunos otros sistemas también se encuentran involucrados.

La infección de vía aérea inferior se asocia con la sintomatología que incluye fiebre, tos seca, mialgias, fatiga y disnea.⁹ Además, se observó cefalea, mareo, debilidad generalizada, vómito y diarrea asociados.

Por el momento se reconoce que el rango de la sintomatología por COVID-19 es extremadamente heterogénea, con rangos desde síntomas mínimos hasta hipoxia significativa con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).¹⁰

En muchos pacientes con SARS-CoV-2 grave se desarrolla insuficiencia respiratoria progresiva después de la aparición de disnea e hipoxemia. Estos pacientes comúnmente cumplen los criterios para el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) que se define como la aparición de infiltrados bilaterales, hipoxemia grave y edema pulmonar que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos; también puede provocar lesiones cardíacas, renales y hepáticas agudas, además de arritmias cardíacas, rabdomiólisis, coagulopatía (falla orgánica múltiple) y estado de choque.¹¹

El virus invade y entra en las células epiteliales alveolares tipo 2 a través del receptor ACE2 (Enzima convertidora de angiotensina 2) del huésped y comienza a replicarse. Los neumocitos tipo 2 liberan citocinas diferentes como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- λ e IFN- β ,), proteína quimioatrayente de monocitos-1 'MCP-1' y CXCL10 (IP-10) . Esta "tormenta de citocinas" actúa como un quimioatrayente para los neutrófilos, las células T CD4 y las células T CD8 con posterior inflamación persistente, lesión pulmonar y sepsis.¹²

La proteína inducible por interferón gamma (IP-10) es una pequeña proteína de 10,8 kD secretada por muchos tipos de células en respuesta al interferón-gamma (IFN γ). Estas incluyen neutrófilos, células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos, células dendríticas, astrocitos y hepatocitos. A través de su unión al receptor de quimiocinas 3 (CXCR3), regula las respuestas del sistema inmunológico activando y reclutando leucocitos, incluidos linfocitos T, monocitos y linfocitos NK. Por lo tanto, IP-10 y CXCR3 desempeñan un papel clave en el reclutamiento de leucocitos para los tejidos inflamados y en la perpetuación de la inflamación, lo que contribuye de manera importante al daño tisular.

Se han encontrado concentraciones elevadas de IP-10 en numerosas infecciones, principalmente infecciones virales.¹³

La proteína inducible (CXCL10 - IP-10) pertenece a la familia de las quimiocinas se ha propuesto como un vínculo entre la inflamación y la angiogénesis.¹³ En COVID-19 grave, la liberación excesiva de citocinas proinflamatorias puede contribuir a la activación de la cascada de coagulación. La trombina, un candidato esencial en la cascada de coagulación que media la formación de coágulos de sangre mediante la conversión de fibrinógeno en fibrina. Un artículo reciente reveló que esta respuesta inflamatoria sistémica se asocia con un estado de hipercoagulabilidad, lo que sugiere una nueva definición de COVID-19 como disfunción de múltiples órganos (MODS-CoV-2) (Robba et al. 2020).¹⁴ Por lo tanto, el sistema microvascular se daña, lo que resulta en una activación anormal del sistema de coagulación, lo que causa vasculitis sistémica pequeña y microtrombosis extensa (Tian et al. 2020).¹⁵ Varios estudios mostraron que varias interleucinas y quimiocinas incluyendo y la proteína inducible por interferón gamma-10 (IP-10, también conocida como CXCL10) son citocinas relacionadas con la trombosis (Li et al. 1993; Robba y col. 2020 ;) Lupieri y col. informaron que la curación endotelial mejorada previene la trombosis arterial, e IP-10 puede inhibir la curación endotelial (Lupieri et al. 2020).^{14,16} IP-10 también tiene un papel en la apoptosis , quimiotaxis, inhibición de la angiogénesis y regulación del crecimiento y proliferación, antagoniza la acción del factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), inhibe los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).¹⁷ Un informe demostró que CXCL10 (IP-10) inhibe la recuperación endotelial independientemente de cualquier otro factor inflamatorio, y el anticuerpo anti-CXCL10 está bajo (Lupieri et al. 2020), por que cuanto más grave es el paciente con COVID-19, mayor es el nivel sérico de IP-10. Por lo tanto, el tratamiento con anticuerpos anti-IP-10 podría representar un nuevo enfoque en pacientes con COVID-19; especialmente en aquellos con eventos trombóticos.^{16,18} La medición precisa se puede hacer a través de inmunoensayos que cuantifican analitos solubles en muestras biológicas utilizando un citómetro de flujo como es el caso de LEGENDplex™ y *Human anti-virus response*, que permite la cuantificación de la citocina IP-10.¹⁹

Existen pocos estudios en los cuales se ha estudiado la relación del estado protrombótico e IP10 sin embargo se ha visto que por el daño endotelial e inhibición de la angiogénesis las enfermedades respiratorias tienen mayor progresión y mortalidad de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La gravedad de la enfermedad causada por infección debida a SARS-CoV-2, es la responsable de generar lesión pulmonar causando neumonía y por la reacción inflamatoria se genera mayor lesión intersticial como se ve en un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, las respuestas inmunitarias antivirales tempranas pueden facilitar la eliminación de patógenos; sin embargo el estado inflamatorio prolongado y excesivo observados en pacientes con COVID-19 grave, pueden resultar en daño tisular y estado de hipercoagulabilidad.

Dado que los niveles de CXCL10 (IP-10) están relacionados con enfermedades graves, comprender el mecanismo de producción y regulación podría ayudar a generar intervenciones terapéuticas en enfermedades humanas, ya que hasta el momento se han registrado pocas publicaciones que relacionen directamente a IP-10 y marcadores protrombóticos en combinación y SARS-CoV-2 debido a la relevancia de la enfermedad es de gran importancia realizar investigaciones originales que puedan determinar otro tipo de biomarcadores , en futuras investigaciones utilizarlo para nuevos blancos terapéuticos.

Por tanto:

¿ La proteína inducible por interferón gamma (IP-10) y su relación con marcadores protrombóticos pueden predecir la gravedad en pacientes infectados con SARS - CoV-2?

JUSTIFICACIÓN

La pandemia causada por la infección debida a SARS-CoV-2 y la alta mortalidad que se ha registrado a nivel nacional, mundial y el colapso en los sistemas de salud, es un motivo importante para la investigación sobre nuevos biomarcadores que pudieran utilizarse como marcador pronóstico de gravedad en etapas iniciales de la enfermedad esto con el fin de disminuir los índices de mortalidad y por lo tanto instaurar un tratamiento oportuno. Ya que es un biomarcador con poca disponibilidad se busca relacionar con otros marcadores mas accesibles que coadyuven desde el inicio de la enfermedad como predictores de gravedad y mortalidad en esta nueva enfermedad.

HIPÓTESIS

Se estudiará a pacientes con infección debida a SARS-CoV-2, siendo la variable dependiente La **Proteína inducible por interferón gamma (IP-10)** y como variable independiente la gravedad por infección debida a SARS-CoV-2. Se pretende con este documento demostrar que el incremento sérico de IP-10 es mayor en pacientes con enfermedad grave debida a SARS-CoV-2 por arriba del 50% , se considera como enfermedad grave a los pacientes que tienen saturación arterial de oxígeno (SpO2) menor a 94% con frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto o infiltrados pulmonares mayores a 50%; y se considera enfermedad crítica a los pacientes con falla respiratoria, choque y falla multiorgánica. Se espera encontrar que si existe asociación entre el IP10 y otros biomarcadores que influyen en el proceso de coagulación como predictores de gravedad en pacientes con infección por SARS CoV- 2.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si existe asociación entre IP-10 y marcadores protrombóticos con la gravedad y mortalidad en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (COVID 19).

Objetivos específicos

1. Evaluar si los marcadores protrombóticos tienen relación con IP- 10 en pacientes con infección por SARS-CoV2 moderada, grave y crítica.
2. Identificar la relación que existe con la elevación de IP- 10 y lesión renal.
3. Determinar la sensibilidad y especificidad del IP-10 como factor predictor de gravedad.
4. Determinar la mortalidad de aquellos pacientes con infección de SARS-CoV-2 en los que se identificó el IP-10 elevado.
5. Evaluar si existe relación entre IP-10 y los pacientes convivientes.

MÉTODOS:

1. Tipo y diseño de estudio

Es un estudio de diseño retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico siendo un tipo de estudio de cohorte ya que se utilizó la base de datos del protocolo “Determinación de citocinas séricas en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (COVID19)”, con clave de registro: DI/20/503/04/44 ante el comité de Investigación, Bioética y Bioseguridad del Hospital General de México y con clave de aprobación ante el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT): 313339.

2. Descripción de la población de estudio

Pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital General de México con PCR positiva para SARS-CoV-2 durante el periodo de octubre de 2020.

Grupos de estudio

1. **Controles sanos** convivientes sin manifestaciones clínicas de pacientes hospitalizados con infección respiratoria confirmada por SARS-CoV-2 (n=25)
2. **Pacientes hospitalizados con infección respiratoria moderada debida a SARS-CoV-2:** definido por presencia de síntomas respiratorios como tos, sin disnea, con evidencia de neumonía por radiografía de tórax, así como mialgias, artralgias, fiebre (temperatura $>38.3^{\circ}\text{C}$), anosmia, disgeusia, con $\text{SpO}_2 >94\%$ confirmados con prueba PCR para SARS-CoV-2, atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México en el periodo de Octubre de 2020 (n=26).

3. **Pacientes hospitalizados con infección grave debida a SARS-CoV2** definido por síntomas respiratorios como tos, con disnea, con evidencia de neumonía por radiografía de tórax, así como mialgias, artralgias, fiebre (temperatura $>38.3^{\circ}\text{C}$), anosmia, disgeusia, con $\text{SpO}_2 >93\%$ con apoyo de oxígeno suplementario, sin mal patrón ventilatorio, Frecuencia respiratoria <30 respiraciones por minuto, confirmados con prueba PCR para SARS-CoV-2, atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México en el periodo de Octubre de 2020 (n=26).
4. **Pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos con infección grave a crítica debida a SARS-CoV2** definida por presencia de síntomas respiratorios como: tos, disnea, Frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, con mal patrón ventilatorio que condicionó intubación orotraqueal, datos de neumonía en radiografía de tórax y progresión radiográfica en al menos 24 a 48 horas posterior al ingreso, datos de distrés respiratorio, riesgo de presentar estado de choque, falla orgánica múltiple y muerte confirmados con prueba PCR para SARS-CoV-2, atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México en el periodo de Octubre de 2020 (n=25).

3. Tamaño de la muestra

Al realizar el estudio se tomaron en cuenta las siguientes variables para determinar el tamaño de la muestra

N = Total de la población (120 pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2 durante el periodo de octubre de 2020.)

Z_{α} = 1.96 al cuadrado (siendo la seguridad del 95%)

p = proporción esperada (50% = 0.50)

q = $1-p$ = (1-0.05) = 0.95

d = precisión (5%= 0.05)

Al realizarse el cálculo de la n con los valores previos, el tamaño de la muestra necesaria es 102 pacientes.

Al realizar el estudio se tomaron en cuenta las siguientes variables para determinar el tamaño Criterios de inclusión y exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes diagnosticados con enfermedad moderada, grave y crítica en el servicio de Neumología del Hospital General de México, confirmado por una prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2, durante el periodo de octubre de 2020 con rango de edad entre 28 a 80 años.
- Personas convivientes con pacientes diagnosticados en el servicio de Neumología del Hospital General de México, confirmado por una prueba de RT-PCR para SARS-CoV2, durante el periodo de octubre de 2020, sin síntomas de neumonía con un rango de edad entre 22 a 60 años.
- Pacientes que cuenten con estudios de laboratorio y gabinete completos.

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes con edad mayor a 80 años.
- Expedientes de pacientes con datos incompletos en la historia clínica.
- No se incluirán expedientes de personas embarazadas, pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, autoinmunidad o personas en tratamiento con inmunosupresores o sometidas a cirugía en un periodo menor a 3 meses.

4. Análisis estadístico

Se creo una base de datos en Excel y en el sistema estadístico SPSS para su análisis y codificación en variables cuantitativas y cualitativas. Se analizaron diferencias entre grupos con las pruebas de ANOVA, Kruskal-Wallis, ajustados por el Test de Dunn y se realizo correlación de Spearman con cada grupo y en general. Posteriormente se analizaron con las pruebas de Mann Whitney los niveles de IP-10 para la relación con la gravedad y la mortalidad en el programa estadístico GraphPad Prism 9.

5. Definición de variables

Independientes: Gravedad de la enfermedad y mortalidad.

Dependientes: IP-10, Tiempo de Trombina, Tiempo de protrombina, Tiempo de tromboplastina parcial activado, Índice internacional normalizado (INR), Fibrinógeno, plaquetas, Dímero D, creatinina, urea, troponina I, CPK,CPK-MB mioglobina, oxigenoterapia, edad, género, requerimiento de intubación, falla orgánica múltiple, estado de choque, defunción, clasificación clínica de SARS-CoV-2.

6. Procedimiento

Como estudio retrospectivo, se realizó la revisión de expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 con prueba RT-PCR positiva del mes de octubre 2020 en el servicio de Neumología del Hospital General de México, se revisaron antecedentes del paciente en su historia clínica, los laboratorios de ingreso del paciente y su evolución, así mismo se recabaron los niveles de IP-10 en el expediente clínico de estos pacientes. Todos los datos recabados se anotaron en una hoja de recolección de datos para cada paciente.

Con los resultados se realizó con un modelo de regresión lineal el análisis de la gravedad y mortalidad en los diferentes estadios clínicos de la infección debida a SARS-CoV-2 en correlación con los niveles de IP-10 y marcadores protrombóticos. Con los resultados se realizó un análisis estadístico con el programa GraphPad Prism 9.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 105 expedientes clínicos, en los cuales se realizó la determinación de Proteína inducible por interferón gamma (IP-10) y se realizó una asociación con los marcadores protrombóticos con la gravedad y mortalidad en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (COVID 19).

Así como con la probabilidad que la enfermedad por SARS-CoV-2 tuviera mayor gravedad al encontrarse IP-10 elevada en aquellos pacientes que tuvieron mayor requerimiento de oxígeno, así como intubación oro traqueal.

De los 105 expedientes revisados, se encontró que 25 expedientes fueron casos controles, 27 casos moderados, 27 casos graves y 26 casos críticos. Del total de la población se encontraron que del género femenino fueron 49 pacientes, del género masculino 57 pacientes, la edad media total fue de 55.51 años, la media de edad en mujeres fue de 57.03 años y la media de edad en hombres fue de 54.4 años, se calculó la media de edad por grupos donde se identificó que en el grupo de casos moderados la media de edad fue de 53.2 años, en casos graves 53.20 años, y en casos críticos la media de edad fue de 53.6 años y en los controles fue de 40.2 años. De los expedientes revisados se encontró que del total, 30 pacientes requirieron intubación oro traqueal, de los cuales ningún caso fue del grupo de los moderados, de los casos graves 4 requirieron intubación oro traqueal, y 26 pacientes del grupo de críticos.

En cuanto a la mortalidad del total de la población estudiada se observó que 28 pacientes fallecieron de los cuales 6 fueron del grupo de los casos graves y 22 del grupo de los casos críticos, que del total promedio se obtuvo fue del 21.58%, y entre grupos se observó que en el grupo de los moderados la mortalidad fue del 6%, del grupo de los graves del 10.9% y del grupo de los críticos con una mortalidad del 48%.

Los datos se encuentran en la Tabla 1 de caracterización.

Población	n= 105
	Control = 25
	Moderados: 27
	Graves = 27
	Críticos = 26
Género	Mujeres = 48
	Hombres = 57
	Total = 55.5125
Edad media	Mujeres = 57.0322
	Hombres = 54.5510
	Total = 30
IOT	Moderados = 0
	Graves = 4
	Críticos = 26
Defunción	Total = 28
	Moderados = 0
	Graves = 6
	Críticos = 22
PaO2/FiO2	Normal = 6
	Leve = 15
	Moderado = 26
	Grave = 33
SOFA promedio y % de mortalidad	Total = 4.712 (21.58 %)
	Moderados = 2.1481 (6%)
	Graves = 3 (10.97%)
	Críticos = 9.1538 (48.54%)

Tabla 1: Tabla de Caracterización

Se realizó el análisis estadístico para este estudio y buscar la asociación, significancia estadística en cuanto IP-10 factores protrombóticos y gravedad en pacientes con la infección por SARS COV -2. Se utilizaron pruebas no paramétricas de primera instancia se utilizó la prueba de ANOVA, para realizar múltiples comparaciones, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, se realizó corrección por la prueba de Dunn.

Se analizaron las múltiples variables en relación a los diferentes grupos de estudio, se analizó la variable principal de IP-10 entre grupos analizada por Kruskal – Wallis y ajustada por Dunn con una significancia estadística con un valor de p de 0.0045, observándose que en grupo control y el grupo de los críticos una significancia con un valor de p de 0.0031 encontrándose como datos con significancia estadística para los leucocitos entre los tres grupos, con una p de 0.009 analizada por ANOVA, en múltiples comparaciones entre grupo moderado y crítico una P de 0.001.

En los Neutrófilos se encontró significancia estadística con una p de 0.004 entre los tres grupos, en múltiples comparaciones se observó significancia estadística entre el grupo de moderados y graves con una p de 0.009, así como en el grupo de moderados y críticos con un p de 0.0017. En lo que respecta a los linfocitos se observó que la significancia estadística era débil calculada por ANOVA la p de 0.03 y con corrección por la prueba de Dunn entre los grupos de moderado y crítico la p fue de 0.020.

Se analizó por las mismas pruebas de ANOVA y por Kruskal- Wallis y la corrección por Dunn, encontrándose que el dímero D tuvo una significancia estadística con un p de 0.0004 por ANOVA , comparada por grupos se observo un significancia estadística de entre el grupo de los moderados y críticos con una p de 0.0002, dentro del mismo análisis se realiza la prueba de ANOVA para las troponina con un valor de p de 0.0002 y para múltiples comparaciones por grupos entre moderados y críticos con una p de 0.0015, así mismo para la urea se encontró en la prueba de ANOVA con un significancia estadística débil de 0.019 y en grupos entre moderados y críticos de 0.0020.

En lo que respecta a las variables estudiadas para el pronóstico de gravedad y mortalidad se realizo el mismo análisis , en la prueba de ANOVA entre todos los grupos para FIO2 con una significancia estadística con un valor de p de 0.0001, entre grupos se encontró entre los grupos de moderados y graves una p de 0.0042, en los grupos de moderados y **crítico P < 0.0001**, y entre graves y críticos de **0.0014**, en cuanto a las escala de SOFA se observo que tubo una **p < a 0.0001** al calcularse por ANOVA , en cuanto al análisis por grupos se encontró significancia con un valor de p entre el grupo de los moderados y críticos, graves y críticos < 0.0001. En cuanto a la mortalidad entre los tres grupos estudiados se encontró una significancia estadística de **< a 0.0001**, y entre grupos moderados y críticos , graves y críticos con una p **de < a 0.0001**. Como se muestra en la figura número 1.

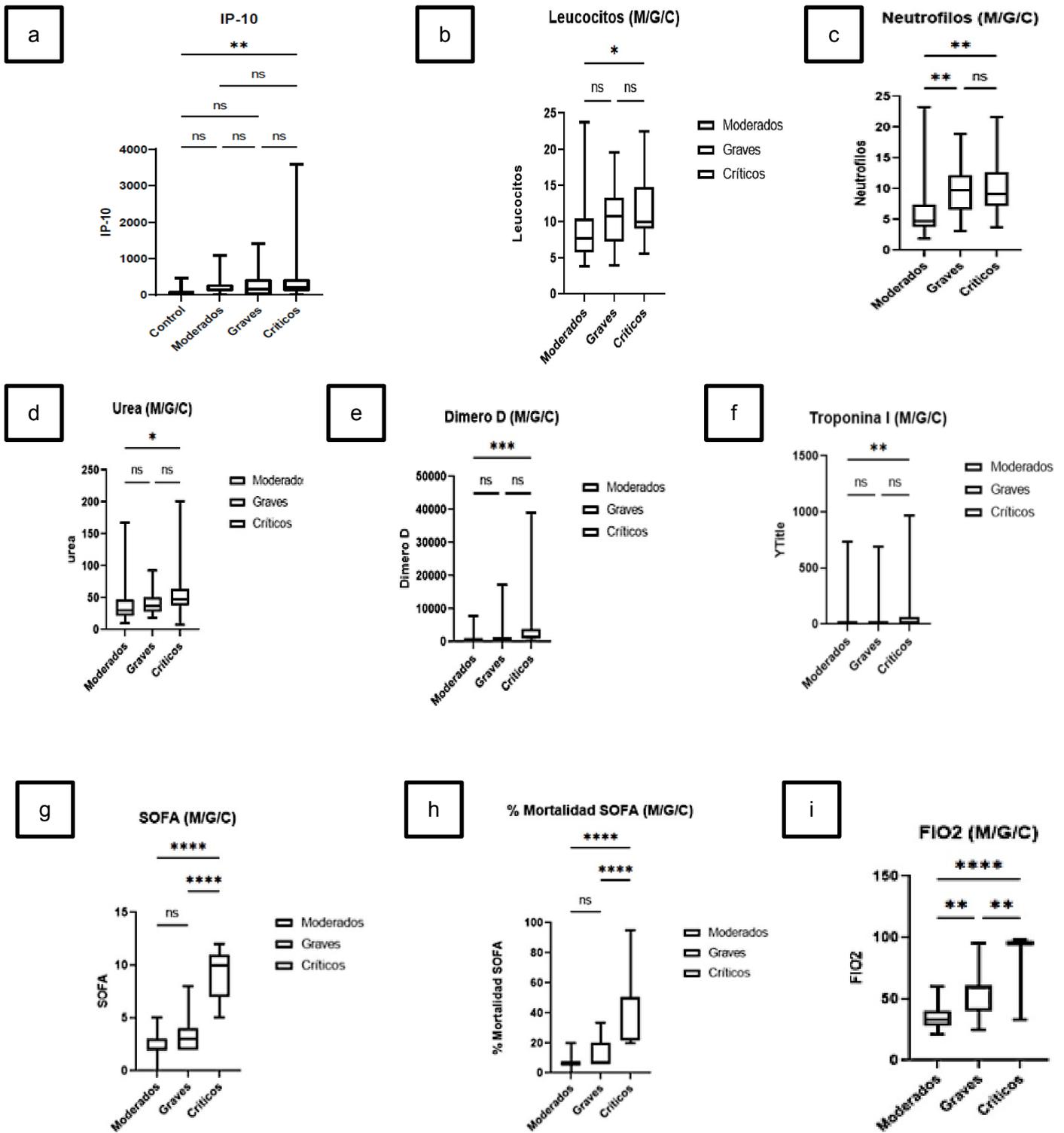


Figura 1. a) Se muestra el aumento de IP-10 en el grupo de críticos respecto al control con una $p < 0.0001$; b y c) Aumento de leucocitos y neutrófilos en el grupo de críticos respecto a moderados d) Aumento de urea en el grupo de los críticos respecto a los moderados; e y f) Dímero D aumentado en el grupo de críticos respecto a moderados $p = 0.0002$; g y h) Aumento de SOFA y % de mortalidad de SOFA en el grupo de críticos respecto a moderados $P < 0.0001$; i) Aumento de PaO_2/FiO_2 en el grupo de críticos respecto a moderados $p < 0.0001$.

Se realizó una correlación total de Spearman para distribución no gaussiana, en relación con IP-10 y los marcadores protrombóticos estudiados, al realizarse el análisis estadísticos y al visualizar los resultados no se encontró significancia estadística real, sin embargo el Dímero D , TP,TPT,TT e INR se encuentra con una correlación negativa muy baja, en cuento a plaquetas con una correlación negativa baja con IP -10, lo que significa que al aumentar IP-10 se encontrara una disminución de plaquetas.

Las cuales se muestran en la Figura 2.

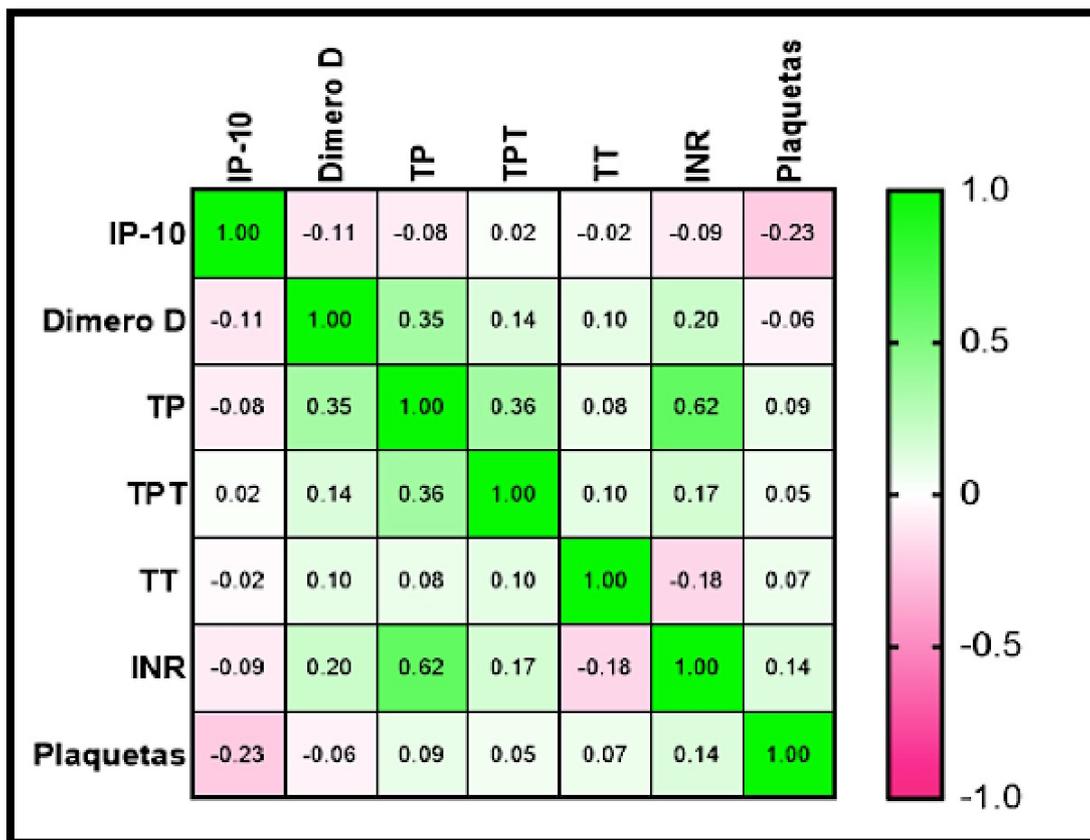


Figura 2: Correlación de Matriz de Spearman para IP-10 y factores protrombóticos

Se realizó una correlación total de Spearman para distribución no gaussiana, en relación con IP-10 de todos los grupos estudiados marcadores de pronóstico, gravedad y mortalidad al realizarse el análisis estadísticos y al visualizar los resultados no se encontró significancia estadística real, sin embargo en cuanto a la prueba se encontró que existe una correlación positiva muy baja entre IP-10 y leucocitos, neutrófilos, linfocitos, urea, FiO2, SOFA. Aunque se encontró que hay una correlación positiva moderada entre los leucocitos con urea y FIO2, así como Dímero D, urea, creatinina con el porcentaje de mortalidad y FIO2.

Se muestran en la Figura 3.

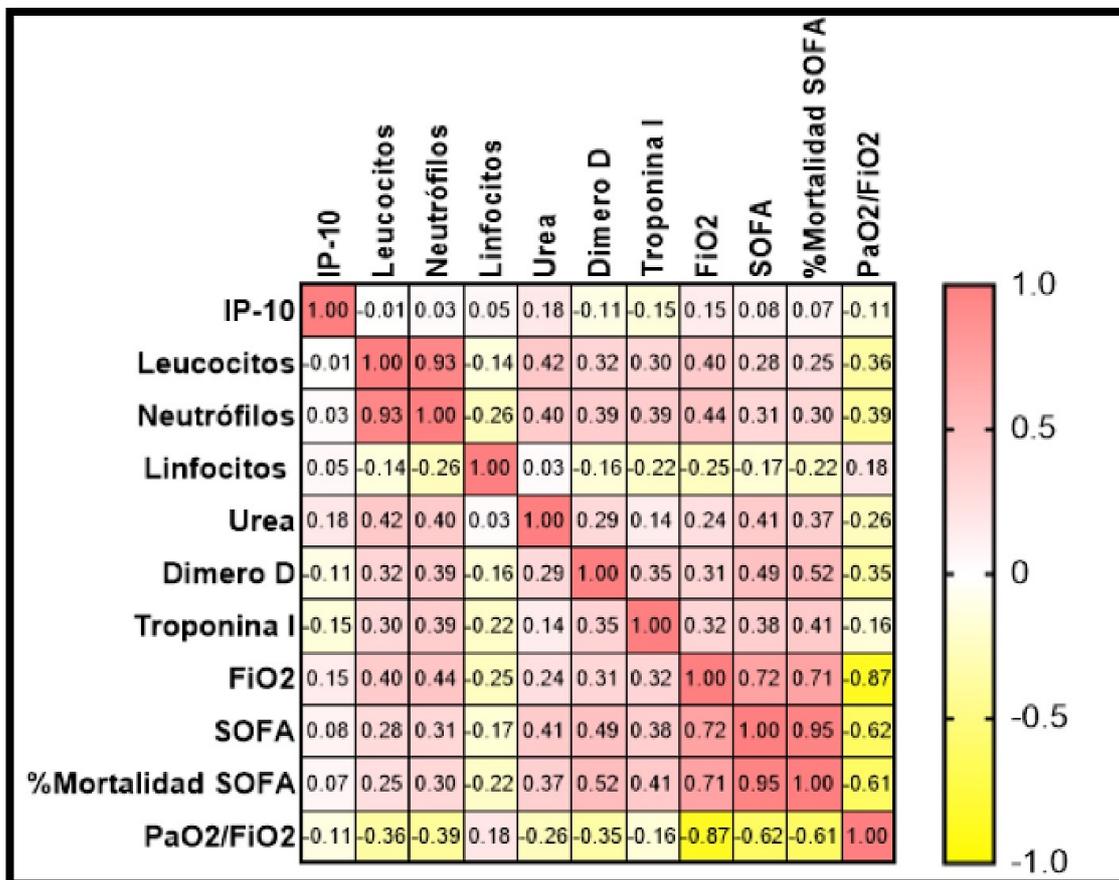


Figura 3: Correlación de Matriz de Spearman para IP-10 y factores de gravedad y mortalidad

Se realizó el análisis estadístico con la prueba Mann Whitney para comparar los valores de IP-10 entre pacientes que vivieron y pacientes que fallecieron, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). IP-10 se mantuvo con niveles elevados en pacientes que fallecieron. Se muestra en la Figura 4.

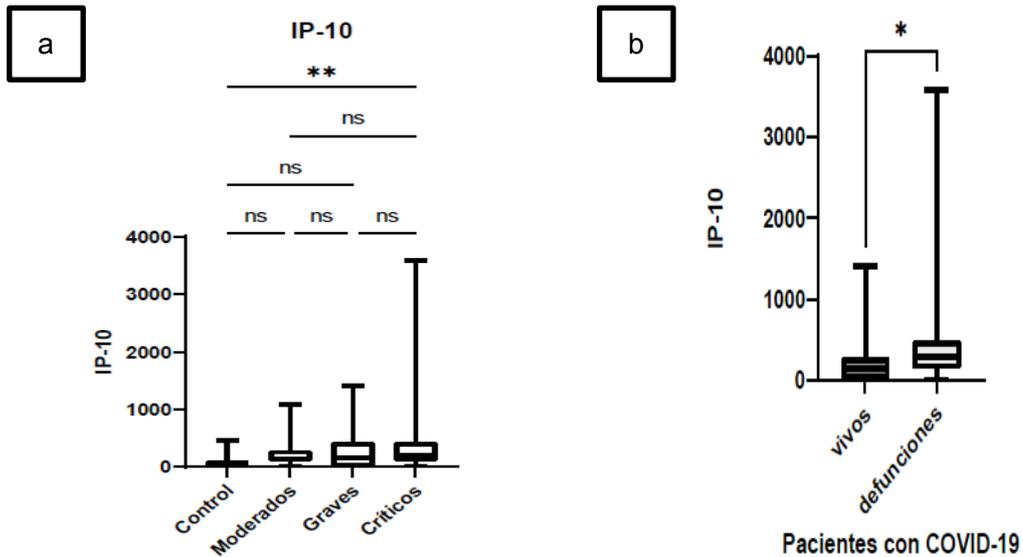


Figura 4. Niveles de IP-10: En la gráfica a) se observan los diferentes niveles de IP-10 entre pacientes control a críticos, observándose un aumento. En la gráfica b) se comparan los niveles de IP-10 entre vivos y defunciones observando diferencia estadísticamente significativa, al incrementar valores de IP-10 en las defunciones.

DISCUSIÓN

La infección por SARS-CoV-2 un problema importante de salud pública actual, debido a la mortalidad y complicaciones que presenta, requerimiento de intubación, así como el uso de terapias intensivas a nivel mundial, siendo de progresión rápida y tórpida, los factores fundamentales para determinar el pronóstico de gravedad de los pacientes como en el caso de este estudio, los marcadores protrombóticos y de mortalidad, ya que en algunos estudios recientes se ha visto que pueden modificarse en los pacientes que tienen IP-10 elevada, considerando lo previo como dato de gravedad de la enfermedad, así como mayor riesgo de trombosis, generando mayor lesión pulmonar, por ende, requerimiento de intubación y muerte. Durante el análisis estadístico se observó que en al realizar la diferentes pruebas de ANOVA, Kruskal - Wallis, y el ajuste por Dunn la relación entre grupos estudiados si se encontró significancia estadística sobretodo en leucocitos totales, linfocitos, urea, y en los factores para mortalidad hasta con un $p < 0.0001$ por lo que se puede decir que entre los grupos si se encuentra alguna modificación podría tener mayor probabilidad de intubarse y aumentar la mortalidad, así mismo con el factor protrombótico como es el Dímero D con una significancia estadística $P 0.0004$, por lo que se podría decir que entre grupos si hay relación con la gravedad y el aumento de estos marcadores como pronóstico de padecer una complicación trombótica, sin embargo al realizar el análisis por la prueba de Spearman no hubo significancia estadística en relación de IP-10 y los marcadores protrombóticos considerándose como una correlación negativa muy baja.

CONCLUSIONES

En conclusión con los resultados obtenidos se puede decir que la elevación en los niveles de IP-10 tiene una correlación negativa muy baja cuando se elevan y hay alteración en los factores protrombóticos por tanto podremos decir que esta interleucina no tiene relación real y por tanto no se consideraría como marcador pronóstico para predecir el riesgo trombótico en la infección causada por SARS COV 2. Se observó que en pacientes que tienen elevación de IP-10 se relaciona con el aumento de la mortalidad y gravedad en los pacientes tuvieron infección por SARS-cOv-2 . Por otra parte se observó que el Dímero D, la urea , y la troponinas tienen una correlación positiva con la gravedad y mortalidad , lo que sugiere que puede ser un marcadores pronóstico de mortalidad que se utilizan en la mayoría de los centros hospitalarios y con mayor accesibilidad.

Sin embargo se necesitan más estudios para valorar IP-10 mas a fondo con los factores protrombóticos y la gravedad COVID-19, y considerar una población mas extensa, Por lo que se consideraría enfocarse a realizar estudios específicos a estos marcadores para la infección por SARS COV .

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo a la ley general de salud este estudio se considera sin riesgo para nuestros pacientes ya que el estudio no implica métodos invasivos, solo recolección de datos a base de expedientes el presente estudio es de carácter retrospectivo, por lo que únicamente se requiere de información encontrada en los expedientes clínicos de pacientes con infección respiratoria debida a SARS-CoV-2. Todos los datos serán otorgados a través de información ya existente en la base de datos del protocolo “Determinación de citocinas séricas en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (COVID19)”, con clave de registro: DI/20/503/04/44 ante el comité de Investigación, Bioética y Bioseguridad del Hospital General de México y con clave de aprobación ante el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT): 313339 así como en el sistema electrónico del Hospital General de México para la revisión de estudios de laboratorio. La información obtenida será utilizada para fines académicos y de investigación por lo que cumple con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad de los pacientes incluidos en el estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcello Ciaccio, Luisa Agnello. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis* 2020; 7(4): 365–372
2. Zhu, Na et al. 2020. “A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.” *New England Journal of Medicine*.
3. Zi Yue Zu, Meng Di Jiang, Peng Peng Xu, Wn Chen. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A perspective from China. *Radiology: Volume 296: Number 2—August 2020*
4. Stephan Ludwig, Alexander Zarbock. Coronaviruses and SARS-CoV-2: a brief overview. *Anesthesia & Analgesia: July 2020 - Volume 131 - Issue 1 - p 93-96*
5. W. Joost Wiersinga, Andrew Rhodes, Allen Cheng, Sharon Peacock, Hallie Prescott. Pathophysiology, transmiión, diagnosis, and treatment of coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;324(8):782-793.
6. Yicheng Yang, Zhiqiang Xiao, Kaiyan Ye, Xiaoen He, et al. SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. *Virology Journal* (2020) 17:117
7. Weekly Operational UpDate on COVID-19- 30 october 2020. World Health Organization. Helth Emergencies programme.
8. Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO Informe Técnico Diario COVID-19, 31/10/2020. MÉXICO.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
10. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215.
11. David A. Berlis, Roy M. Gulick and Fernando J. Martínez. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 383;25, December 17, 2020.
12. Anant Parasher. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J* 2020; 0:1–9

13. Mingli Liu, Shanchun Guo, Jacqueline M. Hibbert, Vidhan Jain, Neeru Singh, Nana O. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic Implications *Cytokine & Growth Factor Reviews* 22 (2011) 121–130.
14. Robba C, Battaglini D, Pelosi P, Rocco PRM. Disfunción orgánica múltiple en el SARS CoV-2: MODS-CoV-Experto *Rev Respir Med*. 2020; 14 (9): 865-868. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1778470>.
15. Tian S, HuW, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Patología pulmonar de fase temprana Neumonía del nuevo coronavirus (COVID-19) de 2019 en dos pacientes con cáncer de pulmón. *J Thorac Oncol*. 2020; 15 (5): 700–4.
16. Lupieri A, Smirnova NF, Solinhac R, Malet N, Benamar M, Saoudi A, et al. El CXCL10 derivado de células de músculo liso previene la curación endotelial a través de la raspist de células T dependientes de PI3Kgamma. *Cardiovasc Res*. 2020; 116 (2): 438–49.
17. Bodnar RJ, Yates CC, Wells A. IP-10 bloquea el factor de crecimiento endotelial vascular indujo la motilidad de las células endoteliales y la formación de tubos mediante la inhibición de la calpaína. *Circ Res*. 2006; 98 (5): 617–25.
18. Yu Chen, Jinglan Wang, Chenxi Liu, Longxiang Su, Dong Zhang Junping Fan, Yanli Yang, Meng Xiao, Jing Xie, Yingchun Xu, Yongzhe Li, IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19, Chen et al. *Mol Med* (2020) 26:97, <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00230-x>.
19. BioLegend. Enabling Legendary Discovery. LEGENDplex Multi-Analyte Flow Assay Kit. Human CD8/NK Panel (13-plex)