



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

**ASOCIACIÓN ENTRE EL COCIENTE VSG/FERRITINA, COMO PROXI DEL SÍNDROME DE
ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS CON LA GRAVEDAD DE COVID19 Y LA PRESENCIA DE
TORMENTA DE CITOCINAS**

**TÉSIS:
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
JÓSE RAMÓN SILVA BRITT**

**ASESOR:
DR. PEDRO JÓSE ALBERTO RODRÍGUEZ HENRÍQUEZ
Medico Reumatólogo Adscrito al Servicio de Medicina Interna Del
Hospital General Dr. Manuel Gea González**

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

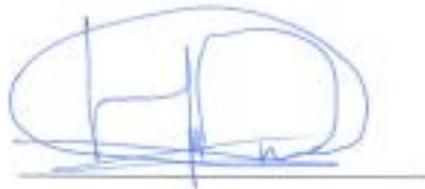
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

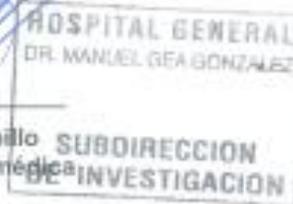
AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e investigación



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de investigación biomédica



Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre
Jefa de la división y Profesora Titular De Curso De Medicina Interna



Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez
Medico Reumatólogo Adscrito Al Servicio De Medicina Interna

Este trabajo de tesis con numero de registro 14-60-2021 presentado por el Dr. José Ramon Silva Britt y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez con fecha Octubre del 2021 para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de investigación biomédica



Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez
Medico Reumatólogo Adscrito Al Servicio De Medicina Interna

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL COCIENTE VSG/FERRITINA, COMO PROXI
DEL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS CON LA
GRAVEDAD DE COVID19 Y LA PRESENCIA DE TORMENTA DE
CITOCINAS”**

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Medicina Interna bajo la dirección del Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez con el apoyo de la Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez
Medico Reumatólogo Adscrito Al Servicio De Medicina Interna



Dr. José Ramon Silva Britt
Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS

En primer plano agradezco a mis padres Ramon y Candace ya que con sus virtudes y ejemplos he podido salir adelante ante cualquier adversidad que he enfrentado en mi camino. Ellos han sido la luz de esta travesía dificultosa y que con su amor he podido conquistar las metas propuestas en esta profesión.

A mi hermano Andrés por brindarme ese rayo de esperanza dentro de este planeta tan caótico y que gracias a su esfuerzo y trabajo académico he podido inspirarme por seguir adelante, jamás me ha dejado solo en ningún momento de nuestras vidas con lo que hemos podido salido adelante tomados de la mano ante cualquier obstáculo que se nos ha presentado.

Al Dr. Juan Bautista Alvarado por ser el ser humano que ha confiado en mi desde el inicio en esta carrera aunado a siempre alentar mi crecimiento profesional y como humano, aunque sea a distancia además de animarme a salir fuera de mi zona de confort para mi realización plena como ser medico humanista.

A mi compañera de vida, a mi futura esposa Fernanda Ceniceros por brindarme el mas hermoso apoyo durante mis actividades asistenciales durante la emergencia sanitaria a nivel mundial. Fue un tiempo abrumador y agotador en el que me sentí arropado por tu amor y cariño

A mi hospital, a mi segundo hogar fuera de mi ciudad, **Hospital General Dr. Manuel Gea González**, por brindarme ese calor que solo puedo encontrar uno dentro de su hogar, un hogar en el cual aprendí y maduré no solo en medicina, pero en grandes aspectos de la vida. Con orgullo portare su nombre por el resto de mis días.

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	07
II.	INTRODUCCIÓN	08
III.	MATERIALES Y MÉTODOS	14
IV.	RESULTADOS	14
V.	DISCUSIÓN	16
VI.	CONCLUSIONES.....	18
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
VIII.	TABLAS Y FIGURAS.....	21

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La pandemia por SARSCOV-2 comenzó de una de manera paulatina en Wuhan China, la cual posteriormente se diseminó a los demás continentes y no tardó en llegar a nuestro país afectando a un gran número de la población. Aun no contamos con un parámetro de laboratorio o escala con estudios de laboratorio al alcance de cualquier unidad médica, que evalúe gravedad y que permita tomar decisiones terapéuticas tempranas para mejorar el desenlace clínico de los pacientes.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre el síndrome de activación de macrófagos (cociente VSG/Ferritina) con la presencia de la tormenta de citocinas y la severidad de la infección por SARSCOV-2 en adultos mexicanos

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio Analítico, Observacional, Retrospectivo y Transversal obtuvieron los expedientes clínicos de pacientes ingresados al área de hospitalización de medicina interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el periodo del 1 de abril del 2020 al 20 de diciembre del 2020, con diagnóstico de infección por SARSCOV-2.

RESULTADOS: Se realizó un análisis retrospectivo de correlación estadística, el cual determinó que no existe una asociación significativa entre el síndrome de activación de macrófagos (VSG/Ferritina) con la severidad clínica evaluada por la escala NEWS2 y los parámetros utilizados para evaluar tormenta de citocinas. Aunque se observó que los niveles elevados por encima del corte del laboratorio de VSG al ingreso y a las 48 horas fue significativamente más elevado en pacientes que requirieron intubación.

CONCLUSIONES:

Debido a lo anterior, se determinó que la evaluación de la activación de macrófagos (VSG/Ferritina) no es un parámetro confiable para determinar de manera temprana la gravedad de los pacientes y tomar decisiones terapéuticas tempranas, aunque en pacientes de clínicas periféricas donde no se cuenta con laboratorios más especializados podrían solicitarles VSG y en caso de salir elevado por el corte de laboratorio podrían ser referidos a hospitales de segundo nivel para que tengan una vigilancia clínica más estrecha.

2. Introducción.

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión de Salud y dirección de control de enfermedades de Wuhan informó sobre un grupo de casos de neumonía de etiología desconocida, con una fuente común de exposición en el mercado de mariscos de la Ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China. Las Investigaciones identificaron a un nuevo coronavirus como el agente causante de los síntomas respiratorios de estos casos siendo aislado en muestras nasofaríngeas de prueba en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-RT) 2 del Síndrome. Respiratorio Agudo Severo (SARS-COV2). Es una nueva cepa de coronavirus que no se había identificado previamente en humanos. Hasta la semana epidemiológica número 28 de 2021 se han registrado 189,743,723 casos acumulados de COVID-19, lo que significa 2,436, 602 casos por cada 100,000 habitantes a nivel mundial. Están incluidas 4,084,990 defunciones, en 223 países, territorios y áreas, los casos se han notificado en las seis regiones de la OMS. El análisis nacional integra, la notificación de los casos totales acumulados, que para este corte de información ascienden a 2,664,444 los cuales incluyen casos y defunciones con asociación o dictaminación clínica-epidemiológica desde la semana epidemiológica 1 del 2020 a la semana 29 de 2021

La Ciudad de México continúa registrando la mayor parte de los casos del territorio nacional y representa por si sola más de una cuarta parte (28%) de todos los casos acumulados por entidad de residencia. Los estados que ahora registran menos casos acumulados: Chiapas, Colima y Campeche. La tasa de incidencia acumulada nacional es de 2065.9 casos por 100,000 habitantes. Hasta esta fecha, se han notificado un total de 7,960,639 personas en todo el país (incluye casos

totales, negativos y sospechosos totales). (1)

Infección por COVID 19

El virus SARS-COV2 pertenece a la familia de los coronavirus, que son virus RNA que se caracterizan por una forma esférica que les confiere su apariencia en corona. Estos virus fueron identificados por primera vez a mitad de la década de 1960 y se clasificaron en cuatro subtipos: α -/ β -/ γ -/ δ -Coronavirus. Estudios genómicos sugieren que este virus comparte alrededor del 79 y 50 % de similitud con SARS-COV y el MERSCoV, respectivamente. El virus puede lograr entrar al sistema del hospedero por medio de varias vías como lo son las gotas aerosolizadas en el ambiente que provienen de ataques de tos o de estornudos de pacientes infectados o por medio de la vía fecal oral. Al ser expuesto a la proteína S del virus, este se adhiere al receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE-2) a diferencia del MERS-CoV el cual se adhiere a la dipeptidil peptidasa 4 (DPP 4). (2)

Hallazgos histopatológicos han reportado en pacientes que han sido o fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos niveles elevados de citocinas las cuales incluyen interleucina 2, 7, factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), interferón γ y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Este ciclo vicioso de sobreproducción de citocinas se denominó como tormenta de citocinas. (2)

Aunque estos mediadores primordialmente se encuentran involucrados en procesos de señalización en condiciones fisiológicas además de formar parte del sistema inmunológico al participar durante la remoción de agentes extraños, una secreción alterada y exagerada secundaria a un proceso infeccioso la cual puede llevar a una respuesta inmune exagerada obteniendo como resultado daño tisular

del mismo organismo. En el contexto de la infección por SARS-COV2, esta llamada tormenta de citocinas ha llamado la atención de los investigadores y médicos clínicos por la posible asociación dentro de la misma patogénesis viral.

(2)

La Glucoproteína spike (S) es la responsable de conferir la apariencia de los coronavirus ya que posee esta geometría de corona, la cual se subdivide en 2 subunidades S1 y S2. El isotipo S1 se divide en A, B y C, siendo especial el isómero B ya que por este portal penetra el SARS-COV2 a la célula blanco y de esta forma se adhiere la enzima convertidora de angiotensina. (3)

Fisiopatología

El término síndrome de activación de macrófagos la cual es una variante del síndrome de linfocitosis hemafagocítica hace alusión a una complicación severa observada en los pacientes con padecimientos reumatológicos (artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still del adulto y lupus eritematoso sistémico). La incapacidad de poder remover estos macrófagos provoca un estado de inflamación crónica la cual al aumentar el número de macrófagos lleva a una proliferación de células TCD8 y NK agregado a un aumento en la producción de citocinas, y diferenciación de macrófagos provocando esta complicación letal producida por una exageración del sistema inmune. (4)

Se ha demostrado que el medio para que se produzcan estas quimiocinas por un patógeno se debe a los linfocitos T específicamente ya que estos son reclutados en el tejido infectado; esto tiene un papel crucial en la respuesta inmune ya que presenta una retroalimentación negativa secundaria a la infección por SARSCOV-2 la cual orquesta una infiltración tisular de células inmunológicas las cuales se

concentran principalmente en el tejido pulmonar. Esta infiltración celular es de suma importancia ya que es el estímulo principal para esta retroalimentación negativa que caracteriza la tormenta de citocinas explicándose el daño primordial al tejido respiratorio. (5)

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina multifuncional producida por una variedad de células, la cual juega un papel protagónico en los mecanismos de defensa inmunitaria en donde también se ve involucrada la diferenciación de las células B. Se aprecia al mismo tiempo una acumulación de iones de hierro tóxico que tiene como consecuencia una producción aumentada de citocinas lo que conlleva una respuesta de hiperinflamación en los tejidos afectados con un aumento en la proteína c reactiva (PCR) y albumina. (6)

Al tratar de contrarrestar este proceso por parte del sistema inmunitario se secretan niveles elevados de ferritina sérica lo que a su vez causa un aumento de lactato deshidrogenasa (LDH), leucocitos y neutrófilos. (7)

En los pacientes afectados por SARS-COV2 pareciera que poseen defectos relacionados con la edad en los linfocitos T y B lo cual se puede relacionar con esta producción aumentada de citocinas obteniéndose una deficiencia en el control de la replicación viral y como resultado una respuesta proinflamatoria más prolongada lo que podría traducir a una pobre respuesta clínica. (8)

Dentro de toda esta respuesta inflamatoria sistémica en donde se ha descrito previamente la llamada desregulación inmunológica con el término de tormenta de citocinas juega un papel importante en la inmunopatología de una infección viral; aunque en condiciones normales esta respuesta es una actividad coordinada exacta de la respuesta innata inmune al ser la primera línea de defensa en contra

de antígenos virales aunque como se ha explicado previamente una respuesta inmunitaria disregulada y excesiva causa daños en los tejidos corporales. Se han reportado múltiples síntomas y signos clínicos presentes en estos pacientes que sufren de una infección activa, aunque con el paso de los días se reportan nuevos espectros clínicos que se asocian a esta tormenta de citocinas. (9)

Tomando en cuenta la fisiopatología propuesta sobre la respuesta inmunitaria desregulada o llamada tormenta de citocinas que presentan los pacientes con infección por SARS-COV2 no contamos con algún índice estandarizado o escala que se pueda utilizar para predecir desenlaces clínicos o en su caso alguna asociación para estos fines. (9)

Síndrome de activación de macrófagos

Se ha estudiado el síndrome de activación de macrófagos (MAS) en pacientes con artritis idiopática juvenil ya que esto es una complicación que amenaza la vida frecuentemente en estos pacientes al desarrollar una respuesta inmunológica exagerada la cual es uno de los modelos fisiopatológicos discutidos en los pacientes con infección por SARSCOV-2; aunque la mayor parte de este síndrome se ha estudiado en pacientes con padecimientos reumatológicos se han traspolado los hallazgos a otras etiologías por ende la importancia de iniciar tratamiento lo más temprano posible para evitar fallecimientos. Las manifestaciones clínicas de MAS incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, citopenias severas, enfermedad hepática y coagulopatías compatibles con coagulación vascular diseminada. Una de las características principales es la marcada elevación en la cifra de ferritina sérica. (10) Se ha

estudiado un cociente entre ferritina sérica y velocidad de sedimentación globular (VSG) para poder clasificar esta complicación con un punto de corte de 21.5.(10) con lo que se realizaría el diagnóstico y así poder justificar iniciar manejo médico y mejorar el pronóstico de este tipo de pacientes. Un obstáculo mayor en el diagnóstico es la ausencia de un signo patognomónico y la sobreposición de los estudios de laboratorios convencionales con otras entidades inflamatorias y teniendo como consecuencia que no se puedan realizar criterios diagnósticos aplicables a todos los pacientes. (11)

Tormenta de citocinas

A su vez se describió el uso de criterios clínicos y de laboratorio para realizar el diagnóstico presuntivo de tormenta de citocinas específicamente en los pacientes con infección por SARS-COV2 ya que se tiene el antecedente de que en otras epidemias inducidas por coronavirus como el SARS-COV1 y el síndrome respiratorio del medio oriente se han asociado con esta tormenta de citocinas por lo que son utilizadas como prototipos para esta entidad clínica emergente. Hay múltiples reportes que sugieren que la tormenta de citocinas en estos pacientes es una respuesta hiperinflamatoria como se ha comentado previamente, por lo cual se necesita de una caracterización de laboratorios y de criterios de clasificación los cuales no hay por el momento por lo que no tenemos alguna asociación fija con algún reactante agudo inflamatorio que nos pueda predecir esta complicación y desarrollar terapias blanco o medidas de soporte para mejorar los desenlaces clínicos de estos pacientes aunado a la necesidad de ventilación mecánica. (11). La escala de CORADS provee de un nivel de sospecha en los pacientes con afección pulmonar con infección por SARS-COV2 tomando como referencia los

hallazgos en una tomografía de tórax simple. Los niveles van del 0 (estudio insuficiente) a 6 (infección activa al momento del estudio) (12). Se utilizaron múltiples mediciones de estudios de laboratorio el cual el paciente tiene que cumplir varios de ellos para poder realizar este diagnóstico preliminar(11)

Escala de severidad clínica

Se ha desarrollado una escala clínica llamada NEWS2 la cual se utiliza para mejorar la detección de severidad clínica en pacientes con enfermedad aguda. Este puntaje se comprende de seis parámetros clínicos los cuales son: frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, presión sanguínea sistólica, nivel de conciencia, temperatura corporal y frecuencia cardiaca; a estos parámetros se les agrega dos puntos adicionales si es que el paciente requiere oxígeno suplementario. Un puntaje de 6 es utilizado como corte para considerar que un paciente puede deteriorarse clínicamente llegando a requerir manejo médico urgente. (13)

La importancia de poder dilucidar esta situación en pacientes con esta entidad clínica radica en los reportes de necropsias se ha encontrado procesos inflamatorios difusos y daño tisular extenso en múltiples aparatos y sistemas como tejido renal, cardiaco, muscular además del pulmonar.

En nuestro país en múltiples instituciones no se cuenta con la medición de citocinas inflamatorias específicas por lo que utilizamos como subrogados los reactantes inflamatorios de fase aguda por lo que se podría utilizar este cociente entre estos 2 marcadores inflamatorios que está al alcance de la mayoría de los clínicos que están involucrados en la atención de esta patología ya que es aplicable para el síndrome de activación de macrófagos de múltiples etiologías

aunado a los demás reactantes de fase aguda que se han descrito que intervienen directamente en la fisiopatología de la infección por SARS-COV2 además de que se pueden completar en un lapso menor a 24 horas

3. Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo y transversal de los expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años de edad hombres y mujeres, con diagnóstico de neumonía por SARSCOV-2 ya fuera por evidencia tomográfica y/o hisopado nasofaríngeo con reacción en cadena de polimerasa o prueba de antígeno positiva, en el periodo de tiempo 1 de Abril 2020 al 20 diciembre 2020 hospitalizados en área de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González

Fueron identificados los expedientes clínicos de pacientes ingresados al área de hospitalización de medicina interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo 1 de abril 2020 a 20 de diciembre de 2020 con diagnóstico de infección por SARS-COV2 que cuenten con niveles de VSG y cumplan con los criterios de inclusión.

Se utilizaron los programas Excel, GraphPad Prism 8 y PAST 3.0 para realizar los análisis estadísticos.

4. Resultados

Dentro de los 83 sujetos que conforman la muestra total que se utilizó en este estudio se describen las características basales que presentaron estos pacientes [Fig. 1a y 1b].

Uno de los objetivos de esta investigación fue buscar si la escala NEWS2 [*National*

Early Warning Score 2], que evalúa la gravedad o riesgo clínico de la enfermedad y ayuda a determinar la respuesta clínica oportuna para el cuidado crítico del paciente en diversas enfermedades, tuvo sensibilidad para determinar mal pronóstico en los pacientes con COVID-19 de nuestro hospital (16). Se compararon los puntajes de pacientes que requirieron intubación y aquellos que no requirieron, encontrando que no hubo diferencias significativas en el puntaje para ambos grupos, teniendo un puntaje promedio de 5.44 para pacientes que requirieron intubación y 5.89 en los que no requirieron [Fig. 2a]. La obesidad y el sobrepeso han sido factores asociados a mal pronóstico, así como el estado de hipercoagulabilidad, por lo cual se compararon el IMC y el dímero D del grupo de pacientes que requieren intubación, con el grupo que no requirió, no encontrando diferencias significativas [Fig. 2 b y c] (17-18). Otro de los objetivos de esta investigación fue investigar si la activación de macrófagos evaluado por el cociente VSG/ferritina estaba asociada al desarrollo de enfermedad grave, por lo cual se calcularon y analizaron los cocientes VSG/ferritina al ingreso y a las 48 horas del grupo de pacientes que requirieron intubación y del grupo que no requirió, no encontrando diferencias significativas en ninguno de los casos [Fig.2 d-f]. Posteriormente se buscó correlacionar la escala de NEWS2 y el cociente VSG/ferritina con parámetros que evalúan la presencia de tormenta de citocinas, no encontrando correlaciones fuertes o buenas entre los parámetros [Fig.2g].

Debido a lo anterior, se decidió buscar si había diferencias significativas en los parámetros VSG y ferritina por separado, encontrando que la VSG estuvo más elevada de forma significativa al ingreso y a las 48 horas en aquellos pacientes que requirieron intubación en comparación con aquellos que no [Fig. 3 a y b]. En el caso

de la ferritina, esta fue igual en ambos grupos al ingreso [Fig. 3 c], pero estuvo elevada de manera significativa a las 48 horas en el grupo que requirió intubación. las mujeres y en grupos de edad entre 59 a 64 años en un 14.8% y 65 a 70 años (14.5%) (Figura N°4)

5. Discusión:

En este trabajo se concluyó que el cociente para el diagnóstico de síndrome de activación de macrófagos no se correlaciona con la escala de severidad NEWS2 aunque esta última ha sido empleada en la mayoría de los pacientes que ingresan a nuestro hospital con el diagnóstico de neumonía por SARSCOV-2 y el cual ha sido extendido en la mayoría de este tipo de pacientes en el territorio nacional ya que esta escala utiliza parámetros clínicos a pie de cama con un punto de corte mayor a 7 con lo que se recomienda que el paciente sea evaluado por un equipo clínico. El razonamiento sobre el uso de esta escala fue la evaluación sistematizada a la monitorización clínica de los pacientes para identificar de manera eficiente y atender con una respuesta adecuada a los que se presenten con enfermedad aguda que pueda suponer un riesgo para la vida o función de órganos vitales(19-20). Una de las posibilidades por las cuales no se pudo observar algún tipo de correlación con este síndrome de activación de macrófagos puede ser que, aunque es una enfermedad con una presentación heterogénea además de una posibilidad de diferencias en las características basales de los pacientes en nuestro hospital y dentro del territorio mexicano, por lo que por si se solo no se recomienda utilizar esta escala para poder predecir manejo avanzado de la vía aérea aunque podría ser una gran herramienta al ingreso y poder decidir

cuales pacientes se beneficiarían de una vigilancia clínica estrecha. Nuevamente al evaluar el cociente de VSG y ferritina no evidenció correlación estadística con la necesidad de intubación en pacientes con esta patología emergente aunque su propuesta fue tomada acorde a un trabajo previo que se utilizo en pacientes con artritis idiopática juvenil ya que por la similitud dentro de la fisiopatología de esta complicación de dicha patología podría ser traspolada a pacientes con infección por SARSCOV-2 ya que se ha estudiado extensamente esta llamada tormenta de citocinas en el poco tiempo que llevamos de emergencia sanitaria. Los reportes clínicos tempranos de Wuhan, sugieren que los pacientes con cuadros con riesgo de mortalidad en pacientes con SARSCOV-2 compartían signos y síntomas con el síndrome de activación de macrófagos, tormenta de citocinas y síndrome de distrés respiratorio sugiriendo que la respuesta inmune exagerada podría responder a terapias propuestas para este síndrome (21).Comprendiendo la realidad de nuestro país no todos los centros de atención medica cuentan con laboratorios sofisticados que puedan medir citocinas e interleucinas directamente por eso la propuesta de poder utilizar estos marcadores séricos que se encuentran al alcance de todos los profesionales de la salud y así poder tomar decisiones clínicas eficientes.

Una variable que si correlaciono significativamente con el requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea fue el valor por sí solo de VSG tanto al ingreso como a las 48 horas cosa que es un estudio de laboratorio al alcance de cualquier médico y pudiéndose realizar hasta en centros de salud en comunidades rurales ya que estos centros en ocasiones son el único portal de salud del cual se tiene acceso, no se cuentan con estudios grandes en los cuales se compare este marcador de

inflamación agudo ya que en la mayor parte del mundo se prefieren utilizar otros valores de laboratorio confiables aunque se reportó en un caso clínico que la VSG en pacientes confirmados con infección por SARSCOV-2 estos niveles se mantienen elevados aun después de la resolución de su cuadro clínico (22). Por este motivo se requieren de mas estudios dirigidos con este marcador de laboratorio el cual podría reducir costos al ahorrar reactivos mas costosos y así poder tomar una decisión temprana de referir a pacientes al segundo nivel independientemente del requerimiento de oxigeno suplementario obteniendo como resultados mejor manejo de pacientes potencialmente críticos, una de las limitaciones de este estudio fue que no a todos los pacientes ingresados a nuestro cargo se les solicitaba este marcador laboratorial.

Dentro del uso de los criterios preliminares de tormenta de citocinas propuestos por EULAR de los cuales ya fueron descritos previamente tampoco se encontró correlación significativa con la gravedad de los pacientes a su vez tampoco se correlaciono con el uso del cociente de VSG y ferritina en algunos pacientes sin cumplir estos criterios que fueron divididos por clusters.

6. Conclusión y recomendaciones:

La escala NEWS2 y el cociente VSG/ferritina no son buenos parámetros para determinar la gravedad o riesgo clínico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, el hallazgo de un valor de VSG elevado al ingreso o a las 48 horas, o una ferritina elevada las 48 horas, podrían ayudar a detectar pacientes que tendrán un desenlace desfavorable con requerimiento de intubación, lo cual, a su vez, podría ayudar a establecer una respuesta clínica oportuna para el cuidado

crítico del paciente con COVID-19. Por lo anterior, proponemos a VSG como un marcador temprano y tardío de mal pronóstico y a la ferritina como un marcador tardío de mal pronóstico el cual se encuentra al alcance de la mayoría de los centros de atención médica con lo que se podría mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes aunado a disminuir los gastos del sistema de salud, aunque se requieren de múltiples estudios que puedan validar estos resultados.

7. Referencias.

- 1.- 27° informe epidemiológico de la situación de covid-19 dirección de información epidemiológica, 19 de julio de 2021, Secretaría de Salud Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Dirección General de Epidemiología. www.gob.mx/salud
- 2.- Hirawat R, Saifi MA, Godugu C. Targeting inflammatory cytokine storm to fight against COVID-19 associated severe complications. *LifeSci.* 2021;267:118923. doi:10.1016/j.lfs.2020.118923.
- 3.-Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173375. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173375
- 4.- Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, Marx W, O'Neil A, Athan E, Walder K, Berk M, Olive L, Carvalho AF, Maes M. The cytokine storms of COVID-19, H1N1 influenza, CRS and MAS compared. ¿Can one sized treatment fit all? *Cytokine.* 2021 Aug;144:155593. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155593
- 5.- Coperchini F, Chiovato L, Ricci G, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: Further advances in our understanding the role of specific chemokines involved. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021 Apr;58:82-91. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.12.005.
- 6.- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- 7.- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Hyperferritinemia in autoimmunity. *Isr Med Assoc J.* 2008 Jan;10(1):83-4. PMID: 18300583
- 8.- Chiappetta, S., Sharma, A. M., Bottino, V., & Stier, C. (2020). COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *International Journal of Obesity.* doi:10.1038/s41366-020-0597-4
- 9.- Cappanera S, Palumbo M, Kwan SH, Priante G, Martella LA, Saraca LM, Sicari F, Vernelli C, Di Giuli C, Andreani P, Mariottini A, Francucci M, Sensi E, Costantini M, Bruzzone P, D'Andrea V, Gioia S, Cirocchi R, Tiri B. When Does the Cytokine Storm Begin in COVID-19 Patients? A Quick Score to Recognize It. *J Clin Med.* 2021 Jan 15;10(2):297. doi: 10.3390/jcm10020297

- 10.-** Eloiseily EMA, Minoia F, Crayne CB, Beukelman T, Ravelli A, Cron RQ. Ferritin to Erythrocyte Sedimentation Rate Ratio: Simple Measure to Identify Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2019 Jul 13;1(6):345-349. doi: 10.1002/acr2.11048.
- 11.-** Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, Bromberg M, Criner GJ; Temple University COVID-19 Research Group. Preliminary predictive criterion for COVID-19 cytokine storm. *Ann RheumDis.* 2021 Jan;80(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218323.
- 12.-** Ge, H., Wang, X., Yuan, X. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39, 1011–1019 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
- 13.-** Prokop, M., van Everdingen, W., van ReesVellinga, T., Quarles van Ufford, J., Stöger, L., ... Beenen, L. (2020). CO-RADS – A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology*, 201473. doi:10.1148/radiol.2020201473
- 14.-** Myrstad, M., Ihle-Hansen, H., Tveita, A.A. et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 – a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* **28**, 66 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13049-020-00764-3>
- 15.-** Dong Ji, Dawei Zhang, Jing Xu, Zhu Chen, Tieniu Yang, Peng Zhao, Guofeng Chen, Gregory Cheng, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 6, 15 September 2020, Pages 1393–1399, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
- 16.-** Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T, Gorkom KN, Zaki N. Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: informative values, thresholds, ML model performance. *BMJ Open.* 2021 Feb 26;11(2):e044500. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044500
- 17.-** Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones [Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications]. *Aten Primaria.* 2020 Aug-Sep;52(7):496-500. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2020.05.003
- 18.-** Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020 Nov;13(11):1265-1275. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383.
- 19.-** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Acutely ill adults in hospital: recognising and responding to deterioration.* Clinical guideline 50. London: NICE, 2007. www.nice.org.uk/guidance/cg50 [Accessed 9 August 2017].
- 20.-** Royal College of Physicians. *Acute medical care: the right person, in the right setting – first time.* London: RCP, 2007. <https://shop.rcplondon.ac.uk/products/acute-medical-care-the-right-person-in-the-right-setting-firsttime?variant=6297968773> [Accessed 9 August 2017].
- 21.-** Ombrello MJ, Schulert GS. COVID-19 and cytokine storm syndrome: are there lessons from macrophage activation syndrome?. *Transl Res.* 2021;232:1-12. doi:10.1016/j.trsl.2021.03.002
- 22.-** Pu SL, Zhang XY, Liu DS, Ye BN, Li JQ. Unexplained elevation of erythrocyte sedimentation rate in a patient recovering from COVID-19: A case report. *World J Clin Cases.* 2021;9(6):1394-1401. doi:10.12998/wjcc.v9.i6

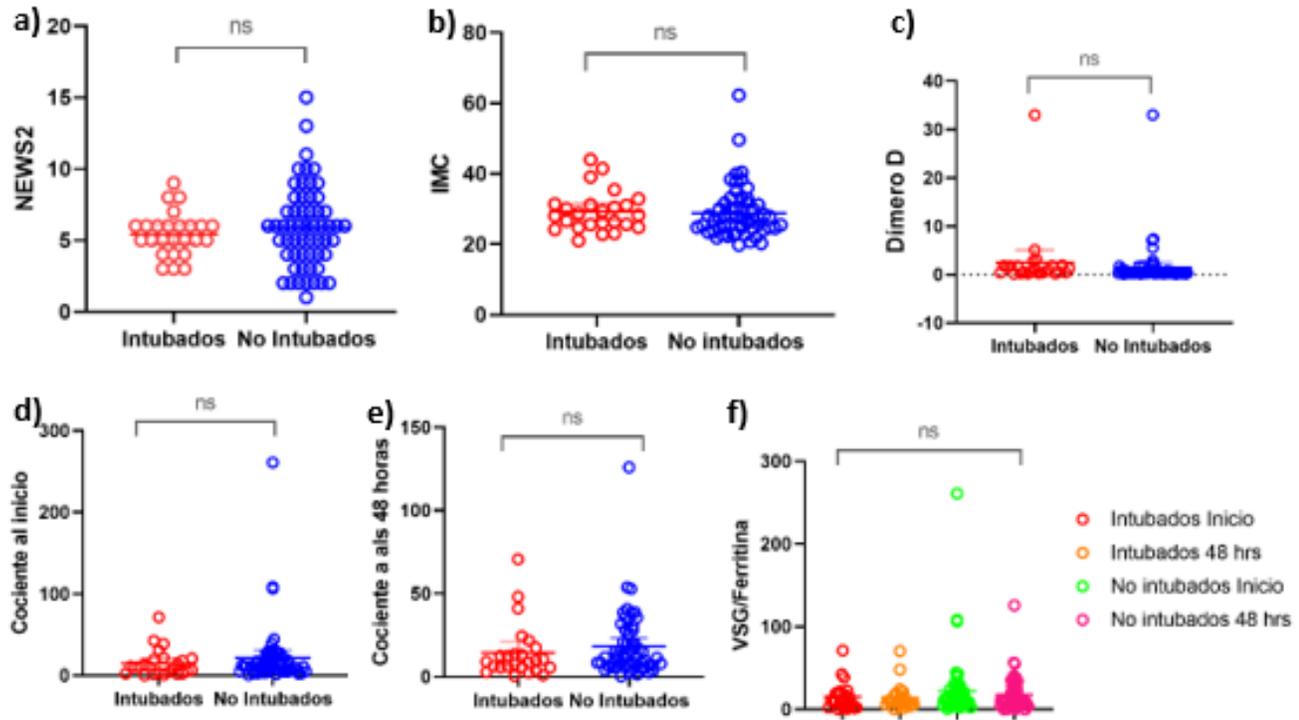
8. Tablas y figuras

Características basales	Total (N:83)
Sexo femenino – No. (%)	28 (33.73 %)
Obesidad	40 (48.19 %)
Diabetes tipo 2	36 (43.37)
Hipertensión arterial sistémica	24 (28.92)

Tabla 1a. Características basales de los pacientes

<i>Mortalidad</i>	
Intubados	40%
No intubados	8.7%
<i>Estancia en UCI</i>	
Intubados	4%
No intubados	5%
<i>Incidencia de Tormenta de Citocinas</i>	
Intubados	16%
No Intubados	3.5%

Tabla 1b. Datos clínicos de los pacientes.



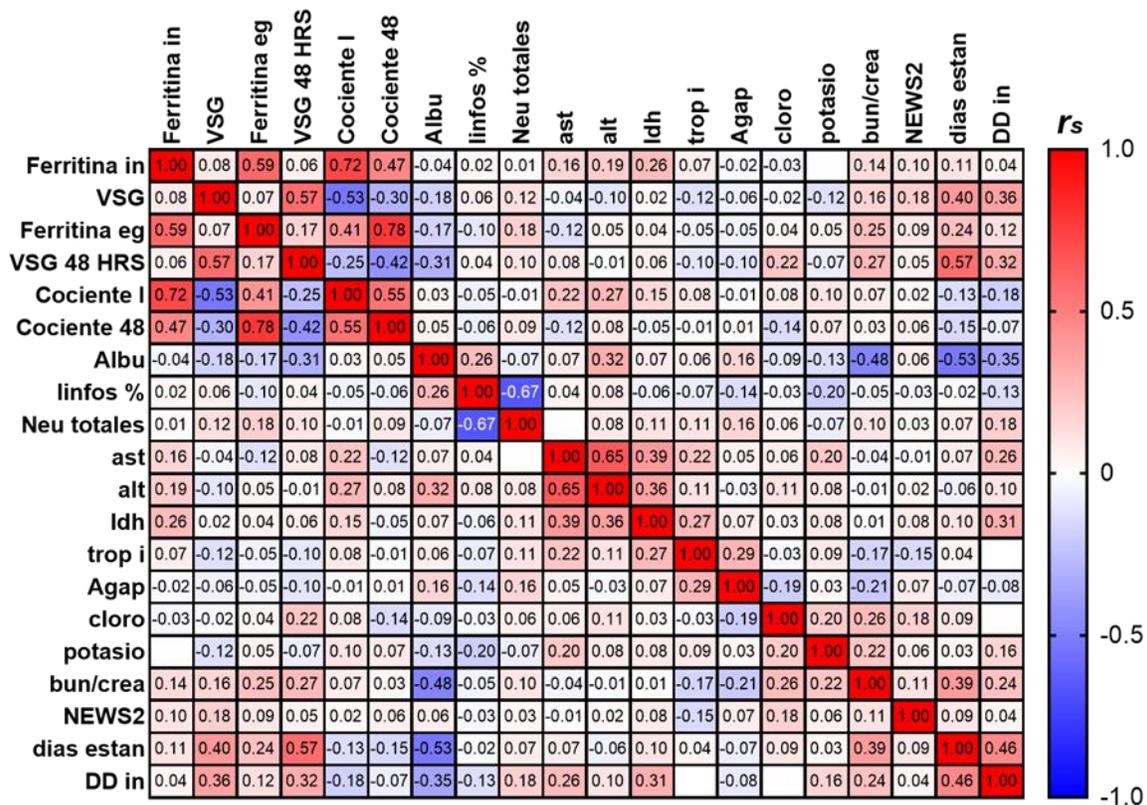


Figura 2. La activación de macrófagos evaluada por el cociente VSG/Ferritina y la escala NEWS2 no son buenos predictores del desarrollo de enfermedad grave y no se correlacionan significativamente con otros marcadores de severidad. (A) Comparación de puntaje de la escala NEWS2, (B) IMC y (C) Dímero D entre, de pacientes que requirieron intubación [n=25] y pacientes que no requirieron [n=58]. *t* de Student para grupos independientes con corrección de Welch para muestras con varianzas diferentes. Las gráficas muestran la desviación estándar \pm SD = desviación estándar, * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$, **** = $p < 0.0001$, ns = no significativo. La normalidad fue determinada con la prueba de Shapiro-Wilk $p < 0.05$. (F) Comparación del cociente de VSG/ferritina al ingreso y a las 48 horas en pacientes que requirieron intubación[n=25] y los que no requirieron [n=57]. ANOVA de una vía con test de Tukey y corrección de Bonferroni. Los gráficos muestran la desviación estándar \pm SD, = desviación estándar, * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$, **** = $p < 0.0001$, ns = no significativo. (G) Análisis de correlación por prueba de

Spearman (r_s), $p < 0.05$.

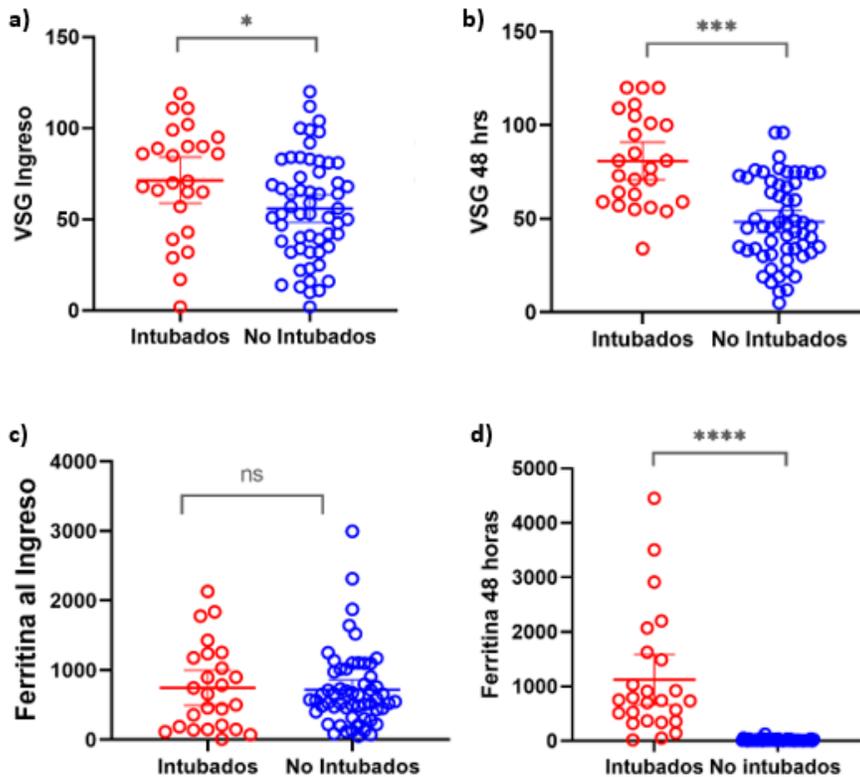


Figura 3. El VSG solo funciona como marcador predictivo temprano y tardío de gravedad y la ferritina como marcador tardío de gravedad. Comparación del valor de VSG al ingreso, (B) a las 48 horas y (C) el valor de Ferritina al ingreso y (D) a las 48 horas de pacientes que requirieron intubación [n=25] y pacientes que no requirieron [n=58]. *t de Student* para grupos independientes con corrección de *Welch* para muestras con varianzas diferentes. Las gráficas muestran la desviación estándar \pm SD = desviación estándar, * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$, **** = $p < 0.0001$, ns = no significativo. La normalidad fue determinada con la prueba de Shapiro-Wilk $p < 0.05$