



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA**

**“ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A  
BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN Y TORMENTA DE CITOCINAS  
EN PACIENTES CON COVID-19”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DRA. GUADALUPE BERENICE GARDUÑO ARRIAGA**

**ASESORES DE TESIS**

**DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO**

**DRA. LUCÍA VERÓNICA MAYA PIÑA**

**CDMX OCTUBRE 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

DRA. ERIKA GOMEZ ZAMORA  
**SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA**

---

DR. ERIK EFRAIN SOSA DURAN  
**JEFE DE POSGRADO**

---

DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA**

---

DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS  
**PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA**

Número de Registro: HJM 044/21-R

## **Dedicatoria**

**A mi madre, que sin ella, no estaría yo aquí.**

**A mis hermanos que siempre me han apoyado desde que decidí tomar el camino de la medicina.**

## **Agradecimientos**

**Gracias a todos los que han formado parte de mi crecimiento, tanto personal como profesional.**

**Gracias a mis maestros por sus enseñanzas y su compromiso con nosotros como residentes para tener las bases suficientes para emprender el camino profesional.**

**Gracias a todos mis amigos, que han puesto su granito de arena para que yo siguiera aquí.**

**Gracias a mis compañeros de residencia por su solidaridad y compañerismo para poder sobrellevar este camino de la residencia.**

## Índice

Dedicatoria.....	3
Agradecimientos.....	4
Resumen.....	6
1. Antecedentes.....	7
1.1 Introducción.....	7
1.2 Características del virus COVID-19.....	7
1.3 Infección por COVID-19.....	8
1.4 Tormenta de citocinas en COVID-19.....	9
1.5 Biomarcadores de inflamación y tormenta de citocinas.....	10
1.6 Comorbilidades asociadas con severidad en COVID-19.....	11
1.7 Desenlace de tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19.....	12
1.8 Tratamiento de tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19.....	13
2. Planteamiento del problema.....	16
2.1 Justificación.....	16
2.2Pregunta de investigación.....	16
2.3Hipótesis .....	16
2.4Objetivos .....	17
3. Metodología	
3.1 Diseño de investigación .....	17
3.2 Definición de la población .....	17
3.3 Definición de variables .....	18
3.4 Técnica, instrumentos y procedimientos de recolección de información.....	24
3.5 Análisis e interpretación de los resultados.....	24
3.6 Recurso.....	25
3.7Aspectos Éticos.....	25
3.8 Aspectos de bioseguridad.....	25
4. Resultados.....	25
5. Discusión.....	34
6. Conclusiones.....	35
7. Referencias bibliográficas.....	35

## Resumen

En diciembre de 2019, se informó de un brote de casos de neumonía en Wuhan, China. El brote estuvo relacionado con el mercado de alimentos de Huanan. El nuevo virus, 2019-nCoV, el virus 2019-nCoV se propagó rápidamente por China y muchos otros países y provocó un brote mundial de rápido crecimiento. El 11 de febrero de 2020, la OMS nombró a la enfermedad COVID-19, abreviatura de "enfermedad por coronavirus 2019" y el 12 de marzo de 2020 el número total de casos confirmados de COVID-19 alcanzó 125.260 a nivel mundial con 80.981 casos en China y 44.279 fuera de China y el COVID-19 fue declarado pandemia por la OMS.<sup>1</sup>

COVID-19 es causada por el SARS-CoV-2 que pertenece a la subfamilia de los beta-coronavirus. Los coronavirus son virus de ARN grandes monocatenarios positivos con envoltura. Aunque los primeros datos disponibles sobre COVID-19 indican una posible transmisión de animal a humano a través de animales salvajes en el mercado de mariscos de Huanan en Wuhan, los datos y estudios epidemiológicos, después de eso, han demostrado cada vez más que el virus se transmite de persona a persona, a través de gotitas o contacto directo.<sup>1</sup>

La infección por COVID-19 se acompaña de una respuesta inflamatoria agresiva con la liberación de una gran cantidad de citocinas proinflamatorias en un evento conocido como "tormenta de citocinas". La respuesta inmune del huésped al virus SARS-CoV-2 es hiperactiva, lo que da como resultado una reacción inflamatoria excesiva. Varios estudios que analizaron los perfiles de citocinas de pacientes con COVID-19 sugirieron que la tormenta de citocinas se correlacionó directamente con la lesión pulmonar, la insuficiencia multiorgánica y el pronóstico desfavorable del COVID-19 grave.<sup>1</sup>

Los principales factores de riesgo del curso clínico severo y los resultados de los pacientes con COVID-19 se han identificado como edad avanzada, sexo masculino, hipertensión arterial sistémica preexistente, diabetes, obesidad, EPOC, tromboembolismo, trastornos de la coagulación, leucocitosis, linfopenia, niveles séricos elevados de dímero D, LDH, AST y ALT, BUN y creatina, cTnI, CRP, PCT, IL-6, IL-1 $\beta$ , KL-6, ferritina, puntuación más alta de neumonía por TC, mayor número de lóbulos pulmonares afectados y tabaquismo.<sup>13</sup>

## **1. Antecedentes**

### **1.1 Introducción**

Los primeros casos de enfermedad por coronavirus (COVID-19) se presentaron en China en diciembre 2019, siendo la causa de síndrome de distress respiratorio agudo, con una transmisión humano a humano, que se extendió rápidamente a otras regiones, y para el 30 de enero del 2020 se declaró pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El SARS CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae, que incluye una gran cantidad de especies capaces de infectar a varios animales y a seres humanos. En los seres humanos, la mayoría de las infecciones por coronavirus provocan infecciones respiratorias leves. Sin embargo, tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV, que surgieron en las últimas dos décadas, son responsables de epidemias de síndromes respiratorios graves.<sup>2</sup>

### **1.2 Características del virus COVID-19**

Los coronavirus tienen un ARN positivo monocatenario, su estructura contiene una espiga en S, una membrana y una envoltura y las proteínas y las nucleocápsides dentro del virión que recubre el ARN. La proteína S es la más estudiada de las proteínas de los coronavirus, ya que contiene el dominio de unión al receptor (RBD) para el ligando en la membrana de la célula huésped, y también tiene epítomos reconocidos por las células T y B, que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes. La célula diana es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una metalopeptidasa presente en la membrana de muchas células, incluidas las de los neumocitos tipo I y II, enterocitos del intestino delgado, células de los túbulos proximales del riñón, células endoteliales de arterias y venas y músculo liso arterial, entre otros tejidos. <sup>2</sup>

La unión de RBD-ACE2 induce cambios conformacionales en S que conducen a la escisión de S1 y S2, un proceso mediado por la serina proteasa, lo que permite que S2 facilite la fusión de la envoltura del virus con la membrana celular, permitiendo así la entrada del ARN viral en el citoplasma. <sup>2</sup>



### 1.3 Infección por COVID-19

Durante las infecciones virales, después de que los virus ingresan a las células huésped, son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como TLR7 y TLR8 en el caso de virus de ARN monocatenario, todos expresados por células epiteliales, así como por células locales de la respuesta inmune innata, como los macrófagos alveolares. Tras la unión al ligando, los PRR reclutan proteínas adaptadoras que activan factores de transcripción descendentes cruciales, incluido el factor regulador de interferón (IRF), NF- $\kappa$ B y AP-1, lo que da como resultado la producción de interferones antivirales de tipo I y III y diferentes quimiocinas. SARS-CoV-2 induce una firma particular caracterizada por respuestas reducidas de IFN-I e IFN-III y una inducción significativa de múltiples quimiocinas proinflamatorias, IL-1B, IL-6, TNF. <sup>4</sup>

Se ha identificado en pacientes con infección por SARS-CoV-2 con manifestaciones respiratorias de severidad valores plasmáticos más altos de IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), IP-10, MCP1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ) y factor de necrosis tumoral (TNF), los niveles de IL-6 en estos pacientes continúan aumentando con el tiempo y son relativamente más elevados en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes.<sup>2</sup>

La transición entre la respuesta inmune innata y adaptativa es crítica para el progreso clínico de la infección por SARS-CoV2, y es el momento crucial para la regulación de los eventos inmunes, si se desarrolla una pobre respuesta para el desarrollo de la respuesta inmune protectora, el resultado será una respuesta inflamatoria exacerbada.<sup>5</sup>

La respuesta protectora es dependiente de las células T CD4+, ayudando a las células B a la formación de anticuerpos y las células T CD8+ son las capaces de eliminar las células infectadas. Se ha observado que hasta un 80% el infiltrado de células de las células es CD8+.<sup>6</sup>

El desequilibrio inducido por SARS-CoV-2 de ACE2/ACE que da como resultado una respuesta inflamatoria mediada por AT1R va acompañada de la activación del sistema del complemento, MAPK y NF- $\kappa$ B.<sup>6</sup>

La disminución de Angiotensina (1-7) después de la regulación a la baja de ACE2 mediada por SARS-CoV-2 da como resultado la atenuación de la función MasR. El MasR modula las respuestas de citocinas inflamatorias mediadas por AT1R. La angiotensina (1-7) modula la

actividad de ERK 1/2 a través de MasR. La vía ERK 1/2 induce la producción de IL-10, como citoquina antiinflamatoria. Ang II, TLR2, TLR4, TLR9 y el factor de transcripción AP-1 inducen la expresión de TGF $\beta$ . El TGF- $\beta$  tiene un papel en la diferenciación de las células TH17 de las células T CD4 + vírgenes. La activación de los linfocitos y la diferenciación de las células Th17 provenientes de los linfocitos T CD4+, se ha observado con una respuesta aumentada. Th17 promueve la activación de IL-17, y otras citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Y la activación simultánea de NF- $\kappa$ B y STAT3 que mejora la maquinaria de activación de NF- $\kappa$ B (el amplificador de IL-6), con esta asociación de NF- $\kappa$ B e IL-6 en los pulmones induce una tormenta de citocinas con el posterior SDRA que se ha observado en pacientes con COVID-19 grave.<sup>7</sup>

#### **1.4 Tormenta de citocinas en COVID-19**

La liberación de citocinas en respuesta a una infección puede dar lugar a manifestaciones clínicas leves o graves. Las características distintivas de una respuesta de liberación de citocinas leve / no letal a la infección incluyen aumento de la temperatura local (calor), mialgia, artralgia, náuseas, erupción cutánea, depresión y otros síntomas leves similares a los de la gripe. Al mismo tiempo que la activación inmunológica, el cuerpo inicia procesos de reparación compensatoria para restaurar la función de los tejidos y los órganos. El término "tormenta de citocinas" se acuñó por primera vez en 1993 para describir una enfermedad de injerto contra huésped. El término desde entonces ha sido ampliado para describir los comunicados de citocinas repentinos similares asociados con autoinmune, linfocitosis hemofagocítica, sepsis, los cánceres, las respuestas de inmunoterapia aguda, y las enfermedades infecciosas.<sup>8</sup>

La tormenta de citocinas se produce cuando un sistema inmunológico se sobreactiva por una infección, un fármaco y / o algunos otros estímulos, lo que lleva a que se liberen a la circulación niveles elevados de citocinas (IFN, IL, quimiocinas, LCR, TNF, etc.) con un efecto generalizado y perjudicial. impacto en múltiples órganos. Las respuestas inflamatorias graves inducidas por una tormenta de citocinas comienzan localmente y se diseminan sistémicamente, causando daños colaterales en los tejidos.<sup>8</sup>

En la enfermedad COVID-19, una tormenta de citocinas es común en pacientes con síntomas severos; al mismo tiempo, los recuentos de linfocitos y células NK se reducen drásticamente con elevaciones en los niveles de dímero D, proteína C reactiva (PCR), ferritina y procalcitonina.<sup>8</sup>

La tormenta de citocinas se ha definido como un estado de respuesta inflamatoria asociado a una respuesta de citocinas exacerbada que condiciona una respuesta de hiperinflamación con aumento de citocinas séricas. Al menos un 10% de los pacientes con COVID-19 presentaran daño pulmonar y síndrome de distress respiratorio agudo, con involucro de múltiples órganos dentro de los 8-14 días del inicio de la enfermedad.<sup>9</sup>

La tormenta de citocinas en COVID-19, al igual que otras tormentas de citocinas en condiciones infecciosas y no infecciosas, puede considerarse como una red compleja. La compleja red de la respuesta de citocinas fue descrita por Tisoncik et al, como “una serie de redes superpuestas, cada una con un grado de redundancia y con vías alternativas”.<sup>10</sup>

Los linfocitos juegan un rol importante en la inmunidad celular, respecto a SARS-CoV2 donde las partículas virales se esparcen en la mucosa respiratoria e infectando otras células y generando tormenta de citocinas, produciendo una serie de respuestas inmune celulares causando cambios en los niveles periféricos de los leucocitos y linfocitos, algunos estudios mencionan que una reducción de los linfocitos indica que el coronavirus ha consumido la función inmune celular e inhibiendo sus funciones. Se ha observado reducción significativa en pacientes en estado crítico. El incremento de niveles de DHL ha sido asociado con progresión de la enfermedad y ha sido catalogado como un factor predictor. La DHL es una enzima esencial que involucra la producción de energía en el cuerpo y se encuentra en todos los tejidos, como hígado, riñones, pulmones, músculo cardíaco, músculo esquelético.<sup>11</sup>

### **1.5 Biomarcadores de inflamación y tormenta de citocinas**

Varios reportes de la literatura mencionan que los niveles incrementados de IL-6 están relacionados con la severidad de COVID-19. Liu X, et al, concluyen que dentro de los parámetros para severidad y pronóstico en pacientes con COVID-19 se encuentra la combinación de 3 factores de riesgo independientes como la edad, conteo de linfocitos y los niveles de IL-6. El identificar estos factores puede predecir el desarrollo de severidad en casos tempranos para un monitoreo cercano de estos pacientes.<sup>11</sup>

Una hipótesis patogénica derivada de las primeras observaciones clínico-terapéuticas sugieren que el COVID-19 grave puede representar un trastorno hiperinmune, similar a la linfocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH) y al síndrome de activación de macrófagos (SAM). En este

punto de vista, la tormenta de citocinas asociada a COVID-19 se asocia con elevación de niveles plasmáticos de IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$ , así como ferritina y otros biomarcadores inflamatorios y se consideran un signo típico de SHLH/SAM.<sup>11</sup>

Un grupo de la Universidad de Temple, evaluó las manifestaciones clínicas de pacientes con COVID-19, llegando a un consenso para evaluar los criterios asociados a la tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19 mediante: 1) empeoramiento del estado respiratorio definido como aumento de la suplementación de oxígeno necesaria para mantener la SpO<sub>2</sub> > 93% y 2) elevación por encima del triple del nivel normal superior de al menos dos de los siguientes marcadores: proteína C reactiva (PCR), ferritina, dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH) y troponina cardíaca.<sup>12</sup>

Se ha evaluado de forma indirecta la presencia de tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19 mediante biomarcadores de inflamación como proteína C reactiva, ferritina, deshidrogenasa láctica, linfopenia, elevación del dímero D, ya que estudios previos de pacientes con cuadro de severidad se han asociado con la elevación de dichos marcadores.<sup>11,12</sup>

## **1.6 Comorbilidades asociadas con severidad en COVID-19**

Una buena comprensión de los posibles factores de riesgo en combinación con la inmunopatología de la enfermedad asociada con la gravedad del COVID-19 es útil para identificar a los pacientes que están en alto riesgo y requieren un tratamiento prioritario para prevenir la progresión de la enfermedad y los resultados adversos. Los factores de riesgo van desde factores demográficos, como la edad, sexo y etnia, dieta y hábitos de estilo de vida a enfermedades subyacentes.<sup>13</sup>

En una serie de análisis ajustados multivariados basados en cohortes de pacientes con COVID-19, se encontró que una mayor gravedad de la enfermedad estaba asociada con factores demográficos, como la edad avanzada y el sexo masculino, curiosamente, Kuo et al informaron que el envejecimiento biológico era un predictor óptimo de la gravedad de la enfermedad después de realizar evaluaciones biológicas de la edad compuestas por la edad cronológica y nueve biomarcadores asociados (albúmina, fosfatasa alcalina, creatinina, proteína C reactiva (PCR), glucosa, porcentaje de linfocitos, volumen corpuscular medio, ancho de distribución de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos).<sup>13</sup>

Respecto a las comorbilidades, la hipertensión arterial (hipertensión) se observó con más frecuencia en pacientes con COVID-19 grave en comparación con pacientes no graves. Wang et al informaron que la prevalencia de hipertensión fue significativamente mayor entre los pacientes con COVID-19 que requerían cuidados en la UCI que entre los que no ingresaron en la UCI (58,3% vs.21,6%;  $P < 0,001$ ). La diabetes es una comorbilidad común en pacientes con COVID-19 5 y se sugirió que era un factor de riesgo de casos de COVID-19 graves y fatales. Un metanálisis mostró que los pacientes con COVID-19 con diabetes tenían un riesgo más alto ([RR]: 2,96; IC del 95%: 2,31-3,79) de enfermedad grave o muerte, y una tasa más alta de ingresos a la UCI. <sup>13</sup>

Mecánicamente, la expresión de ACE2, el receptor de entrada del SARS-CoV-2, aumenta en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los pulmones y otros tejidos. Esta regulación a la alza se asocia con inflamación crónica, activación de células endoteliales y resistencia a la insulina que agrava la respuesta inflamatoria y conduce a una disfunción de la barrera alveolo-capilar. <sup>14</sup>

De manera similar, Gao et al informaron una mayor gravedad y una estancia hospitalaria más prolongada en pacientes obesos con COVID-19, lo que se ha correlacionado con el IMC. La alteración de la elastancia de la pared torácica y la reducción de la distensibilidad del sistema respiratorio que conduce a una función pulmonar dañada, niveles más altos de estado proinflamatorio y niveles de interleucina IL-6 y un mayor riesgo de trombosis contribuyen a un mayor riesgo de COVID-19 grave en pacientes obesos, además, la activación de las células endoteliales y la resistencia a la insulina también pueden contribuir a la disfunción de la barrera alveolo-capilar. <sup>15</sup>

### **1.7 Desenlace de tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19**

Un estudio en el que participaron 138 pacientes en Wuhan, China, mostró que el 19,6% de los pacientes desarrollaron SDRA. Otras complicaciones comunes identificadas en este estudio incluyeron shock (8,7%), arritmia (16,7%) y lesión cardíaca aguda (7,2%). Los pacientes que ingresaron y recibieron atención en la UCI tenían más probabilidades de desarrollar estas complicaciones que los pacientes que no estaban en la UCI (75). Otro estudio que incluyó a 191 pacientes en Wuhan, China, mostró que la complicación más común fue la sepsis (59%) seguida

de insuficiencia respiratoria (54%), SDRA (31%), insuficiencia cardíaca (23%) y shock séptico (20%).<sup>16</sup>

Las alteraciones patológicas en pacientes con COVID-19 incluyen edema pulmonar, lesión alveolar difusa con formación de membranas hialinas, presencia de hiperplasia neumocítica reactiva tipo II, agregados proteicos, exudados fibrinosos, monocitos y macrófagos dentro de los espacios alveolares e infiltración inflamatoria de células mononucleares intersticiales.<sup>17</sup>

Los casos pueden progresar rápidamente a coagulación intravascular diseminada con oclusión vascular o hemorragias catastróficas, disnea, hipoxemia, hipotensión, desequilibrio hemostático, choque vasodilatador y muerte. Muchos pacientes tienen síntomas respiratorios, que incluyen tos y taquipnea, que pueden progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), con hipoxemia que puede requerir ventilación mecánica. La combinación de hiperinflamación, coagulopatía y recuentos bajos de plaquetas coloca a los pacientes con tormenta de citocinas en alto riesgo de hemorragia espontánea.<sup>18</sup>

En casos graves de tormenta de citocinas, también se puede desarrollar insuficiencia renal, lesión hepática. La toxicidad neurológica asociada con la inmunoterapia de células T se conoce como síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes o encefalopatía asociada al síndrome de liberación de citocinas.<sup>18</sup>

### **1.8 Tratamiento de tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19**

Además de los agentes antivirales, es esencial el tratamiento de las complicaciones inmunológicas, incluida la tormenta de citocinas, con fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores apropiados. Los corticosteroides, cloroquina, hidroxicloroquina, antagonistas de IL-6R como tocilizumab, antagonistas de IL-1 como anakinra, inhibidores de TNF e inhibidores de cinasa de Janus se encuentran entre los agentes utilizados para este propósito, por otro lado, los agentes antiinflamatorios no esteroides, especialmente el ibuprofeno, no se recomiendan en el tratamiento de la infección por COVID-19 debido a las observaciones de que pueden exacerbar los síntomas al aumentar la expresión de ACE-2.<sup>19</sup>

El tratamiento con corticosteroides sistémicos es controvertido en el SDRA grave; sin embargo, muchos médicos utilizan este tratamiento en pacientes con SDRA viral grave. No se recomienda

su uso para pacientes con COVID-19, según los datos de pacientes con H1N1, SARS y MERS. Sin embargo las guías internacionales recomiendan el uso de dosis moderadas de tratamiento con corticoesteroides sistémico durante un período breve, solo cuando los parámetros hemodinámicos no mejoran después de la reposición de líquidos y el soporte vasopresor. El uso actual del tratamiento con corticosteroides sistémicos durante la infección por COVID-19 se limita a pacientes que tienen complicaciones letales relacionadas con la tormenta de citocinas como ARDS, lesión cardíaca aguda, insuficiencia renal y a aquellos pacientes con niveles séricos más altos de dímero D. <sup>19</sup>

En el estudio RECOVERY se asignó un total de 2104 pacientes para recibir dexametasona y 4321 para recibir la atención habitual. En general, 482 pacientes (22,9%) en el grupo de dexametasona y 1110 pacientes (25,7%) en el grupo de atención habitual murieron dentro de los 28 días posteriores a la aleatorización (cociente de tasas ajustado por edad, 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,75 a 0,93 ;  $P < 0,001$ ). Las diferencias proporcionales y absolutas entre los grupos en la mortalidad variaron considerablemente según el nivel de asistencia respiratoria que recibían los pacientes en el momento de la aleatorización. En el grupo de dexametasona, la incidencia de muerte fue menor que en el grupo de atención habitual entre los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (29,3% frente a 41,4%; razón de tasas, 0,64; IC del 95%, 0,51 a 0,81) y entre los que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (23,3% frente a 26,2%; razón de tasas, 0,82; IC del 95%, con lo que se concluyó que el uso de dexametasona resultó en una menor mortalidad a los 28 días entre los que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva u oxígeno solo en la aleatorización, pero no entre los que no recibieron asistencia respiratoria. <sup>20</sup>

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante diseñado para bloquear los receptores de IL-6 solubles y unidos a la membrana y sus vías de señalización asociadas. Varios ensayos clínicos han respaldado la eficacia de tocilizumab (TCZ) en el tratamiento de la neumonía asociada a COVID-19. También ha mostrado un efecto antagonista considerable sobre la reacción del huésped estimulada por el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) asociado con COVID-19. En un estudio de 20 pacientes, se administraron 400 mg de la dosis por vía intravenosa. Después de unos días, la fiebre y otros síntomas del coronavirus mejoraron notablemente con una mejor capacidad de oxigenación del paciente hasta en un 75%. Las

lesiones observadas mediante TC también mejoraron en el 90,5% de los pacientes y el 52,6% de los pacientes mostraron niveles normales de linfocitos periféricos. Este estudio había planteado un área potencial para más ensayos aleatorios de este tipo en el tratamiento de COVID-19 (que se publicará). Otro estudio realizado en 21 casos críticos de COVID-19 dice que una o dos dosis de TCZ ha promovido una mejor recuperación de los pacientes con menor riesgo de muerte. <sup>22 23</sup>

Como se sugirió muy temprano durante la pandemia, una inhibición más amplia de la tormenta de citocinas puede ser de mayor relevancia. Los inhibidores que inhiben las JAK cinasas ejercen potentes efectos anticitocinas y amortiguan las señales de múltiples factores que aumentan en las personas infectadas con SARS –CoV-2 (p. Ej. IL - 2, IL - 6, IL - 7, IFN -  $\alpha$ , IFN-  $\gamma$  y G - CSF). Dichos inhibidores deberían apuntar al menos a JAK1, preferentemente en combinación con JAK2 o incluso con TYK2. Los resultados iniciales positivos con el inhibidor de JAK1 / JAK2 ruxolitinib se informaron en un estudio italiano. Una pequeña cohorte de pacientes con COVID - 19 con enfermedad pulmonar grave (n = 34) se trató con ruxolitinib, se observó una mejoría de la función pulmonar en aproximadamente el 85% de los pacientes . Otro compuesto inhibidor de JAK que se ha probado ampliamente en el contexto del SARS CoV-2 es el baricitinib, un inhibidor de JAK1 / JAK2 con menor potencia inhibidora de TYK2, que se utiliza clínicamente para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide o dermatitis atópica y está bajo investigación para un gran número de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.<sup>24</sup>

Además del bloqueo de citocinas, se están aplicando varias terapias antiinflamatorias en un intento de tratar COVID-19. Estas tendencias muestran que el tratamiento antiinflamatorio es tan importante como el tratamiento antiviral en el tratamiento de COVID-19. Al igual que con cualquier enfermedad grave, muchos médicos actualmente utilizan glucocorticoides como tratamiento empírico para el COVID-19 grave. A diferencia de los inhibidores de citocinas específicos, se cree que los glucocorticoides son efectivos contra la tormenta de citocinas al inhibir múltiples dianas inflamatorias. Los glucocorticoides no solo tienen excelentes efectos inmunosupresores sobre las células inmunes, sino que también tienen efectos antiinflamatorios al inhibir la producción de las principales moléculas inflamatorias, incluidas las prostaglandinas y los leucotrienos. Sin embargo, faltan pruebas que apoyen el uso de glucocorticoides en el



COVID-19 grave. Aunque este asunto todavía se discute, varios estudios han informado positivamente los efectos de los esteroides en el COVID-19 grave.<sup>25</sup>

Algunos médicos han intentado utilizar células madre para el tratamiento del COVID-19 grave . Aunque no se ha demostrado claramente la eficacia de la terapia con células madre en las enfermedades inmunitarias existentes, los investigadores han argumentado que la terapia con células madre tiene efectos inmunomoduladores y ayuda a diferenciar las células inmunitarias.<sup>25</sup>

A pesar de los enormes esfuerzos en la producción de terapias antivirales, hasta ahora no existe un tratamiento clínico específico y solo se conoce información parcial sobre la inmunopatogénesis de la infección por SARS-CoV-2, lo que sugiere la necesidad de dirigir la investigación futura para identificar los mecanismos inexplorados.<sup>25</sup>

## **2. Planteamiento del problema**

### **2.1 Justificación**

La tormenta de citocinas se encuentra relacionada con mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2; identificarlos permitirá establecer el riesgo de gravedad de los pacientes de manera oportuna y limitar el daño. El Hospital Juárez de México al ser un centro de referencia para la atención de pacientes con COVID-19, nos permite determinar y distinguir los principales factores de riesgo que se correlacionan con peores desenlaces.

### **2.2 Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados a tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19?

### **2.3 Hipótesis**

Los principales factores de riesgo asociados a severidad de la enfermedad y tormenta de citocinas en COVID-19, son las enfermedades crónicas degenerativas como Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y obesidad. Así mismo se ha identificado una mayor predisposición en género masculino, edad avanzada y otras comorbilidades.

## **2.4 Objetivos**

Objetivo primario

Determinar la asociación que existe entre las comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad) y la tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19 del Hospital Juárez de México mediante la medición de biomarcadores de inflamación como: dímero D, proteína C reactiva, ferritina, deshidrogenasa láctica (DHL), linfocitos.

## **3. Metodología**

### **3.1 Diseño de la investigación**

Estudio transversal, observacional, casos y controles, retrospectivo y comparativo.

### **3.2 Definición de la población**

Hombres y mujeres de más de 18 años de edad, que acudieron al Hospital Juárez de México y fueron diagnosticados con COVID-19.

Criterios de inclusión:

- Pacientes hombres y mujeres de más de 18 años de edad hospitalizados por COVID-19 y que tuvieron PCR positivo de SARS-CoV2 y que cumplieron con criterios para tormenta de citocinas.
- Pacientes hombres y mujeres de más de 18 años de edad que cumplieron con diagnóstico de COVID-19 y que tuvieron PCR positivo de SARS-CoV2 y no cumplieron criterios para tormenta de citocinas (controles).

Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas
- Pacientes en puerperio mediato y tardío

### 3.3 Definición de variables

<b>Variables Demográficas</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Nivel de medición</b>	<b>Unidad de medida</b>
Edad	Tiempo de vida de cada sujeto	Tiempo de vida de cada sujeto	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos
Género	Características genóticas y fenotípicas del sujeto	Características genóticas y fenotípicas del sujeto	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Femenino Masculino
<b>Variables Dependientes</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Nivel de medición</b>	<b>Unidad de medida</b>
Tormenta de Citocinas	Se ha definido como un estado de hiperinflamación asociado a una respuesta de citocinas proinflamatorias, la tormenta de citocinas asociada a COVID-19 se	Evaluado mediante: 1) empeoramiento del estado respiratorio definido como aumento de la suplementación de oxígeno necesaria para	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente o ausente

	asocia con elevación de niveles plasmáticos de IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$ , así como ferritina y otros biomarcadores inflamatorios.	mantener la SpO <sub>2</sub> > 93% y 2) elevación por encima del triple del nivel normal superior de al menos dos de los siguientes marcadores: proteína C reactiva (PCR), ferritina, dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH).			
Linfocitos	Célula linfática que deriva de los leucocitos, representa del 20-40% de los leucocitos.	Porcentaje de leucocitos totales, que pertenecen al grupo de linfocitos	Cuantitativa	Continua	Cantidad de linfocitos/mL
Proteína C reactiva	Proteína de fase aguda que aumenta durante los	Proteína plasmática que aumenta sus niveles	Cuantitativa	Continua	mg/L

	<p>procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo. Este incremento se debe a un aumento en la concentración plasmática de IL-6, que es producida por macrófagos, células endoteliales, linfocitos T y adipocitos.</p>	<p>en respuesta a la inflamación</p>			
Ferritina	<p>Proteína de almacenamiento tisular de hierro, juega un papel importante en otras condiciones como la inflamatoria, es regulada</p>	<p>Molécula fijadora de hierro que lo almacena para que esté disponible para varias funciones celulares, pero que también es</p>	Cuantitativa	Continua	mg/L

	por citoquinas.	importante en otras funciones de las que destacan la inflamación			
Deshidrogenasa lática (DHL)	Enzima implicada en la vía metabólica glucolítica, especialmente en condiciones anaerobias, encargada de la conversión de piruvato a lactato mediante la oxidación NADH a NAD+.	El aumento de las concentraciones de DHL está asociado al nivel de daño tisular que implica la ruptura de membranas celulares asociado a la infección	Cuantitativa	Continua	UI/L
Dímero D	Es un producto de degradación	Niveles elevados de Dímero D	Cuantitativa	Continua	ng/ml

	<p>de la proteína fibrina detectado cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina. es el principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos.</p>	<p>pueden presentarse asociados a trombosis y fibrinólisis, tales como tromboembolismo venoso agudo, embarazo, traumatismo, neoplasias, sepsis, coagulación intravascular diseminada y eventos coronarios agudos.</p>			
Albúmina	<p>Es la proteína más abundante de la sangre, se encuentra en gran</p>	<p>Los niveles de albúmina pueden disminuir debido a varios factores</p>	Cuantitativa	Continua	g/dL

	proporción en los linfocitos.	como estado nutricional, infecciones, malignidad. La hipoalbuminemia esta asociada con estado proinflamatorio y severidad en infecciones.			
<b>Variables Independientes</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Nivel de medición</b>	<b>Unidad de medida</b>
Comorbilidades	Uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario	Uno o más trastornos o enfermedades además de COVID-19	Cualitativa	Nominal	Hipertensión Obesidad Diabetes Tabaquismo
Gravedad de la enfermedad	Severidad del síndrome de distress respiratorio	Criterios de Berlín para síndrome de distress	Cualitativa	Ordinal	<b>Leve:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> > 200 a ≤ 300 mmHg,



		respiratorio basado en PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>			con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O <b>Moderado:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >100 a ≤ 200 mmHg, con PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O <b>Grave:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100 con PEEP ≥ 5 cm H <sub>2</sub> O.
--	--	---	--	--	---

### 3.4 Técnica, instrumentos y procedimientos de recolección de información

Historia clínica, análisis de expediente clínico, y recolección de resultados de variables independientes y dependientes. Se incluirán todas las variables en el programa de Excel y se realizará análisis estadístico en SPSS.

### 3.5 Análisis e interpretación de los resultados

Se realizará estadística descriptiva: para variables cualitativas emplearemos porcentajes y para variables cuantitativas: medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medida de dispersión (desviación estándar).

Realizaremos estadística inferencial empleando para variables cualitativas Chi<sup>2</sup> o prueba exacta de Fisher, para variables cuantitativas con distribución paramétrica t de student y ANOVA, para variables con distribución no paramétrica U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, para asociación implementaremos regresión y correlación.

### **3.6 Recursos**

No se requiere financiamiento externo, el registro de datos así como el análisis estadístico se realizará por el investigador principal y colaboradores de la investigación.

### **3.7 Aspectos éticos**

El presente protocolo se realizará de manera retrospectiva, sin vulneración de los datos personales, ni riesgo biológico, de acuerdo a lo dispuesto en la Ley General de Salud, cuya última reforma fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 18 de diciembre de 2007, así como con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, cuya última reforma fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987. Además, el estudio se apega a los principios de la Asamblea Médica Mundial para la investigación en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki en 1964 y sus diferentes revisiones, siendo la última la de Fortaleza, Brasil en 2014. El presente trabajo de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo sobre Los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, se categorizó como una investigación sin riesgo debido a que no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos. Se solicitará la firma del formato del consentimiento informado para el acceso a datos personales con fines de investigación y académicos para la formación de recursos humanos en el ámbito de la salud en el Hospital Juárez de México.

### **3.8 Aspectos de bioseguridad**

Durante la realización del presente proyecto de investigación no existirá riesgo biológico ya que no habrá exposición a agentes infecciosos, ni a sangre, ni fluidos corporales por lo que no se requiere de medidas de aislamiento o preventivas.

## **4. Resultados**

Dentro de las características generales de la población se analizó una población de 66 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, la gran mayoría fueron del género masculino (78.8%) con edad promedio de 57.53 años  $\pm$  12 años. Tabla 1.

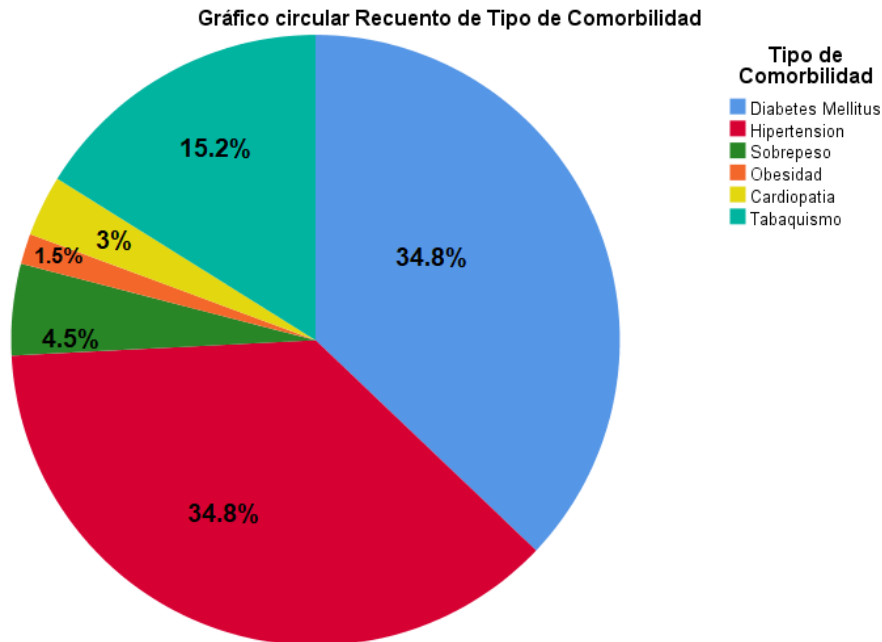
La presencia de comorbilidades asociadas fue identificada en un 48.5% de los casos. Tabla 1.

Dentro de las principales comorbilidades se identificó en mayor prevalencia Diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial sistémica en un porcentaje equivalente en ambos padecimientos en 34.8%. Respecto a otras comorbilidades asociadas a pacientes con COVID-19 se identificó sobrepeso en 4.5% y obesidad en 1.5% de los casos. Se identificó cardiopatía en 3% de los casos. Respecto a otros factores de riesgo, se identificó tabaquismo en 15.2% de los casos. Gráfica 1.

**Tabla 1. Características generales de la población:**

	N=66
Género, masculino, n (%)	52 (78.8)
Edad (años) promedio, DE	57.53 ±12.17
Presencia de alguna comorbilidad, n(%)	32 (48.5)
Pacientes con tormenta de citocinas	31 (46.9)

Gráfica 1. Principales comorbilidades en la población estudiada



La severidad en pacientes con COVID-19 valorada por el requerimiento de oxígeno suplementario, se identificó una severidad leve-moderada en 56.1% de los pacientes y un grado severo en 29 pacientes (43.9%).

Respecto al requerimiento de oxígeno suplementario, el mayor porcentaje fue con el uso de mascarilla reservorio en 25 pacientes (38%), posteriormente le continuó el uso de puntas de alto flujo en 19 pacientes (28.8%) y finalmente el requerimiento de ventilación mecánica fue identificada en 17 pacientes en un (25.8%).

**Tabla 2 . Evaluación de severidad y aporte máximo de oxígeno**

	N=66
<b>Severidad</b>	
Leve-moderado, n (%)	37 (56.1)
Severo, n (%)	29 (43.9)
<b>Aporte máximo de oxígeno</b>	
Puntas nasales, n (%)	5 (7.6)
Mascarilla Reservorio, n (%)	25 (38)

Puntas con alto flujo, n (%)	19 (28.8)
Ventilación Mecánica, n (%)	17 (25.8)

Así mismo se evaluó el desenlace en pacientes con infección por COVID-19, identificando 50 pacientes que fueron egresados (75.5%), y 16 pacientes presentaron desenlace de defunción (24.2%).

Respecto a los días de estancia hospitalaria, la mediana de hospitalización fue de 10 días.

**Tabla 3. Desenlace y días de estancia hospitalaria**

	N=66
<b>Desenlace:</b>	
Egreso, n (%)	50 (75.7)
Defunción n (%)	16 (24.2)
Días de estancia hospitalaria, mediana, (RIQ).	10 (6.75-15.25)

Se realizó mediana de valoración basal o inicial y de seguimiento de los principales parámetros bioquímicos en pacientes con COVID-19 para evaluar tormenta de citocinas. Inicialmente con la biometría hemática, se identificaron leucocitos basales en promedio de 9.02 y en seguimiento de 8.48, se identificó linfopenia basal en 0.62, con un seguimiento de 1.17, respecto a los neutrófilos, se identificó una mediana basal en 8.06 y en seguimiento de 6.43, la hemoglobina basal fue de 16.6 y en seguimiento con una disminución de la misma identificada en 11.2 y finalmente no se identificaron cambios en la cuenta plaquetaria con parámetros basales en 255 mil, con seguimiento en 245 mil.

Respecto a los principales parámetros que han sido evaluados como biomarcadores de inflamación, se identificó una mediana en hipoalbuminemia basal en 3.3 continuando en seguimiento en mismos valores en 3.3. Posteriormente, la proteína C reactiva (PCR) fue identificada con un valor significativamente alto de manera basal con una mediana en 5.3 y en seguimiento de 3.1. La ferritina fue identificada de manera basal con una mediana de 1806 con un valor igualmente significativamente alto, con disminución del mismo, con una mediana en 859 dentro del seguimiento. El dímero D. otro de los parámetros que han sido evaluados en pacientes

con COVID-19 y tormenta de citocinas, se identificó elevado de manera basal con una media de 6.0 y en seguimiento con disminución del mismo, con una mediana de 1.6.

La deshidrogenasa láctica (DHL) se encontró dentro de parámetros de referencia, de manera basal en 285 y en seguimiento de 316. La velocidad de sedimentación globular (VSG) se identificó de manera basal en una mediana de 20 y en seguimiento de 45. La procalcitonina fue identificada de manera basal en 0.19 en seguimiento de 0.07.

**Tabla 4. Evaluación de biomarcadores de inflamación de manera basal y en seguimiento de pacientes con COVID-19**

	<b>Basales</b>	<b>Seguimiento</b>
Leucocitos, mediana, (RIQ)	9.02 (7.97-11.0)	8.48 (6.98-9.73)
Linfocitos, mediana, (RIQ)	0.62 (0.420-0.95)	1.17 (0.66-1.68)
Neutrófilos, mediana, (RIQ)	8.06 (6.5-9.92)	6.43 (4.73-8.51)
Hemoglobina, mediana, (RIQ)	16.6 (14-17.6)	11.2 (8.4-14.2)
Plaquetas, mediana, (RIQ)	252 (205-362.5)	245 (188-433)
Albumina, mediana, (RIQ)	3.3 (3.0-3.95)	3.3 (2.5-3.8)
PCR, mediana, (RIQ)	5.3 (3.0-26.94)	3.1 (1.6-17.6)
Procalcitonina, mediana,(RIQ)	0.19 (0.09-0.5)	0.07 (0.3-0.26)
VSG, mediana, (RIQ)	20 (10-41)	45 (37-62)
Ferritina, mediana, (RIQ)	1806 (784.5-1904.5)	859 (535-1127)
DHL, mediana, (RIQ)	285 (241.5-452)	316 (205.5-372.5)
Dimero D, mediana, (RIQ)	6.0 (0.94-21.6)	1.6 (0.44-6.64)

Se realizó evaluación de la severidad respiratoria, específicamente del síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), evaluado por PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, identificando de manera leve inicial en 12 pacientes (18.2%) y en seguimiento 31 pacientes (47%), el SDRA moderado de manera inicial fue identificado en 38 pacientes (57,6%) y seguimiento identificando disminución, con la

presencia de 20 pacientes (30.3%) y finalmente SDRA severo fue identificado de manera inicial en 16 pacientes (24.2%).

**Tabla 5. Severidad de la enfermedad acorde a PaO2/FiO2 (PAFI)**

<b>Severidad de la PAFI</b>		
SDRA leve 300-200, n (%)	12 (18.2)	31 (47)
SDRA moderado 200-100, n (%)	38 (57.6)	20 (30.3)
SDRA severo 100, n (%)	16 (24.2)	15 (22.7)

Se realizo evaluación comparativa de las principales variables, tanto demográficas, como comorbilidades, la severidad, el aporte máximo de oxígeno, el desenlace, los parámetros bioquímicos de inflamación así como la severidad por PAFI entre los pacientes que cumplían criterios para tormenta de citocinas y los que no, identificando un total de 31 pacientes con tormenta de citocinas y 35 pacientes sin tormenta de citocinas. El genero masculino se identifico en tormenta de citocinas en 26 pacientes (83.8%), las comorbilidades en tormenta de citocinas fueron identificadas en 16 pacientes con (51.6%) dentro de las principales comorbilidades identificadas se encontraron Diabetes mellitus tipo 2 e Hipertension arterial sistémica en 35.4% de los casos, respectivamente. En pacientes con tormenta de citocinas se identificó un grado leve a moderado en 15 pacientes (48.3%) y severo en 16 pacientes (51.6%).

Respecto al requerimiento máximo de oxígeno en pacientes con tormenta de citocinas fue de mascarilla reservorio en 11 pacientes (35.4), 9 pacientes requirieron puntas de alto flujo (29%) y 10 pacientes ameritaron ventilación mecánica (32.2%).

El desenlace en pacientes con tormenta de citocinas, fue de egreso en 22 pacientes (70.9%) y defunción en 9 pacientes (29%).

En la evaluación de los parámetros bioquímicos de inflamación en pacientes con tormenta de citocinas, se identifico de manera inicial una mediana de linfopenia en 0.65, con un valor de p estadísticamente significativo en  $p=0.057$ , se identifico proteína C reactiva inicial en 8.2 estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.06$ , así mismo, la ferritina se identificó de manera inicial en 1,806, con un valor de p estadísticamente significativo y finalmente el dímero D con una mediana de 0.95 con un valor de  $p=0.42$  no significativo.

En la evaluación de síndrome de distrés respiratorio agudo por PAFI se identifico en pacientes con tormenta de citocinas un mayor porcentaje de severidad en 19 pacientes (61.3%), seguido de moderado en 16 pacientes (51.6%).

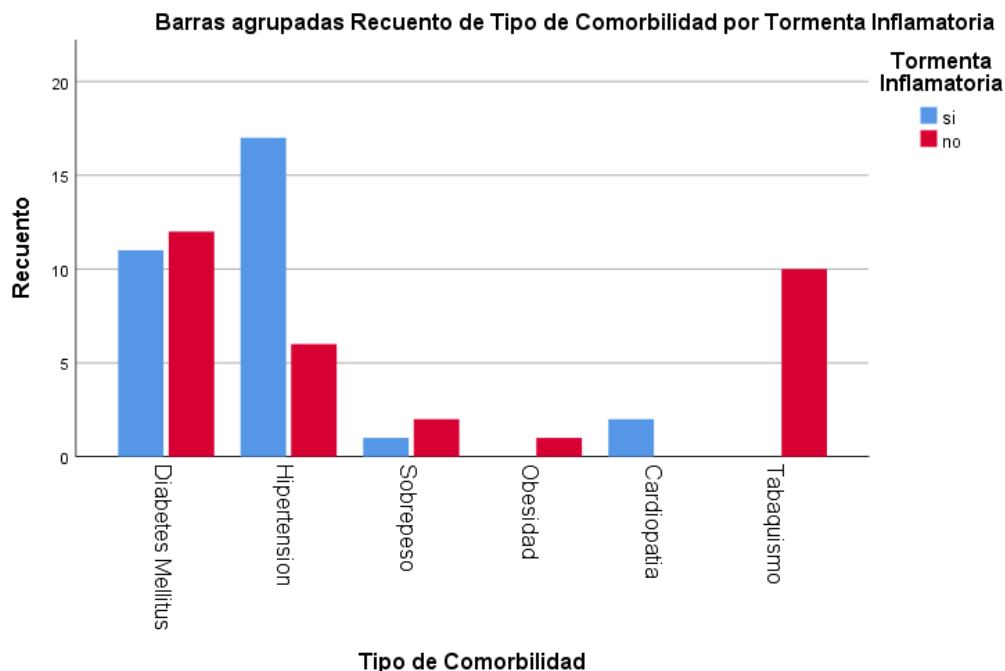
**Tabla 6. Evaluación inicial de pacientes con COVID-19 con tormenta de citocinas y sin tormenta de citocinas**

	<b>Sin tormenta de citocinas N=35</b>	<b>Con tormenta de citocinas N=31</b>	<b>Valor de p</b>
Género, masculino, n (%)	26 (74.2)	26 (83.8)	0.38
Edad (años) promedio, DE	57.85	57.16	
Presencia de Comorbilidad	16 (45.7)	16 (51.6)	0.80
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes mellitus, n (%)	12 (34.2)	11 (35.4)	>0.99
Hipertensión, n (%)	12 (34.2)	11 (35.4)	>0.99
Sobrepeso, n (%)	2 (5.7)	1 (3.2)	0.99
Obesidad, n (%)	0 (0)	1 (3.2)	0.47
Cardiopatía, n (%)	0 (0)	2 (6.4)	0.21
Tabaquismo, n (%)	7 (20)	3 (9.6)	0.31
<b>Severidad</b>			
Leve-moderado, n (%)	22 (62.8)	15 (48.3)	0.32
Severo, n (%)	13 (37.19)	16 (51.6)	
<b>Aporte máximo de oxígeno</b>			
Puntas nasales, n (%)	4 (11.4)	1 (3.2)	0.47
Mascarilla Reservorio, n (%)	14 (40)	11 (35.4)	
Puntas con alto flujo, n (%)	10 (28.5)	9 (29)	
Ventilación Mecánica, n (%)	7 (20)	10 (32.2)	
<b>Desenlace</b>			
Egreso, n (%)	28 (80)	22 (70.9)	0.56
Defunción n (%)	7 (20)	9 (29)	
Días de estancia hospitalaria, mediana, (RIQ).	10 (7-18)	10 (6-15))	0.46
<b>Laboratorios Basales</b>			
Leucocitos, mediana, (RIQ)	9.45 (7.74-14.29)	10.8 (7.21-16.05)	0.67
Linfocitos, mediana, (RIQ)	0.95 (0.55-1.19)	0.65 (0.48-0.92)	0.057
Neutrófilos, mediana, (RIQ)	8.08 (5.94-12.5)	8.55 (6.25-15.0)	0.46
Hemoglobina, mediana, (RIQ)	14.8 (13.5-15.6)	15.2 (12.9-16.6)	0.42



Plaquetas, mediana, (RIQ)	277 (231-366)	270 (208-356)	0.34
Albumina, mediana, (RIQ)	3.7 (2.85-3.9)	3.1 (3.0-3.3)	0.60
PCR, mediana, (RIQ)	2.3 (0.88-5.46)	8.2 (3.78-19.9)	0.06
Procalcitonina, mediana, (RIQ)	0.19 (0.4-0.48)	0.19 (0.08-0.7)	0.46
VSG, mediana, (RIQ)	47 (44.5-62.0)	35 (10.0-50.0)	0.15
Ferritina, mediana, (RIQ)	299 (196-549)	1806 (1270-2000)	<0.001
DHL, mediana, (RIQ)	349 (271-409)	464 (308.75- 516.75)	0.10
Dimero D, mediana, (RIQ)	1.04 (0.57-1.35)	0.95 (0.52-8.52)	0.42
PAO2/FIO2	171 (148-204)	119.5 (85.5(185.25)	0.13
<b>Severidad de la PAFI</b>			
SDRA leve 300-200, n (%)	7 (20)	5 (16.2)	0.36
SDRA moderado 200-100, n (%)	22 (62.8)	16 (51.6)	
SDRA severo 100, n (%)	6 (17.2)	19 (61.3)	

Grafica 2. Principales comorbilidades en la población estudiada con tormenta de citocinas y sin tormenta de citocinas



En la evaluación de seguimiento en parámetros bioquímicos se identificó elevación de neutrófilos en comparativa con los valores iniciales, con un valor de 9.05 con un valor de p estadísticamente significativo  $p= 0.054$ , así mismo con persistencia de hipoalbuminemia en pacientes con tormenta de citocinas con 2.9, con un valor de p estadísticamente significativo

$p= 0.059$ . El valor de ferritina en pacientes con tormenta de citocinas persistió elevado con una mediana de 1,109 con un valor de p estadísticamente significativo en  $<0.001$ .

En la evaluación de síndrome de distrés respiratorio agudo por PAFI durante el seguimiento en pacientes con tormenta de citocinas se identificó a 12 pacientes (38.1%) con severidad, estadísticamente significativo  $p= 0.01$ .

**Tabla 7. Evaluación de seguimiento de pacientes con COVID-19 con tormenta de citocinas y sin tormenta de citocinas**

<b>Seguimiento</b>			
	<b>Sin tormenta de citocinas N=35</b>	<b>Con tormenta de citocinas N=31</b>	<b>Valor de p</b>
Leucocitos, mediana, (RIQ)	8.59 (6.43_11.3)	10.4 (7.03-15.2)	0.068
Linfocitos, mediana, (RIQ)	1.01 (0.54-1.71)	0.85 (0.48-1.36)	0.38
Neutrófilos, mediana, (RIQ)	6.2 (4.24-9.58)	9.05 (5.54-13.5)	0.054
Hemoglobina, mediana, (RIQ)	14.6 (13.37-15.67)	14.65 (12.62-16.60)	0.85
Plaquetas, mediana, (RIQ)	336.50 (248-429.5)	289.5 (227-455)	0.71
Albumina, mediana, (RIQ)	3.7 (2.85-4.15))	2.9 (2.5-3.3)	0.059
PCR, mediana, (RIQ)	1.7 (1.3-18.2)	6.21 (2.91-16.4)	0.177
Procalcitonina, mediana, (RIQ)	0.07 (0.04-0.39)	0.11 (0.03-0.34)	0.56
VSG, mediana, (RIQ)	44 (37-62)	45 (21-59)	0.59
Ferritina, mediana, (RIQ)	590 (286.5-1107.5)	1109 (766-1818.5)	$<0.001$
DHL, mediana, (RIQ)	299 (266-455)	308 (252-456.5)	0.16
Dimero D, mediana, (RIQ)	1.93 (0.56-3.96)	1.11 (0.61-19.2)	0.89

PA02/FIO2	185 (143-246.5)	213 (75.5- 254.5)	0.24
<b>Severidad de la PAFI</b>			
SDRA leve 300-200, n (%)	18 (51.4)	13 (42)	0.01
SDRA moderado 200-100, n (%)	14 (40)	6 (19.3)	
SDRA severo <100, n (%)	3 (8.5)	12 (38.7)	

## 5. Discusión

Se realizó una evaluación de un total de 66 pacientes, con un mayor porcentaje en género masculino. Se identificaron 35 pacientes sin tormenta de citocinas y 31 pacientes que cumplieron criterios para tormenta de citocinas. Dentro de las principales comorbilidades identificadas en el total de pacientes con COVID-19, tanto con tormenta de citocinas como sin tormenta de citocinas fue Diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial sistémica.

Respecto al requerimiento de oxígeno se identificó un mayor porcentaje con el uso de mascarilla reservorio (38%) seguido del uso de puntas de alto flujo (28.8%) y finalmente el requerimiento de ventilación mecánica (25.8%). El desenlace por defunción en pacientes con tormenta de citocinas fue mayor con 9 pacientes (29%) en comparativa con los pacientes sin tormenta de citocinas que fueron 7 pacientes (20%).

Respecto a la evaluación en pacientes con tormenta de citocinas, dentro de los principales biomarcadores de inflamación evaluados fueron estadísticamente significativos, presentando proteína C reactiva con un valor de  $p= 0.057$  y ferritina con un valor de  $p= 0.06$ . Dentro de otros parámetros que se identificaron alterados en pacientes con tormenta de citocinas fueron los linfopenia e hipoalbuminemia, con valores estadísticamente significativos.

Respecto a la evaluación del síndrome de distrés respiratorio evaluado mediante Pa02/Fi02 en pacientes con tormenta de citocinas se identificó la presencia de severidad con un valor estadísticamente significativo  $p= 0.01$ .

## 6. Conclusiones

Con base a lo anterior, podemos concluir que la principal asociación en pacientes con COVID-19 y tormenta de citocinas se encuentra el genero masculino, dentro de las comorbilidades principalmente asociadas se encuentran Diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial sistémica y aunque en un bajo porcentaje también se asoció la presencia de sobrepeso, obesidad y tabaquismo dentro de las comorbilidades.

Entre los principales biomarcadores de inflamación que se identificaron, fueron ferritina y proteína C reactiva, los cuales se encontraron persistentemente elevados lo que correlaciona a la presencia de tormenta de citocinas en pacientes COVID-19.

La severidad del cuadro clínico en este tipo de pacientes, así como el uso máximo de requerimiento de oxígeno se encuentra relacionado con la presencia de tormenta de citocinas.

## 7. Referencias bibliográficas

1. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446.
2. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-374.
3. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Jun 16;11:1441.
4. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:529-557.
5. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *J Immunol.* 2020;205(1):12-19.
6. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-432.

7. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020 May 19;52(5):731-733.
8. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):17-41.
9. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 2020;133:155151.
10. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16-32.
11. Liu X, Shi S, Xiao J, Wang H, Chen L, Li J, et al. Prediction of the Severity of the Coronavirus Disease and Its Adverse Clinical Outcomes. *Jpn J Infect Dis*. 2020 24;73(6):404-410.
12. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Temple University COVID-19 Research Group. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):88-95.
13. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-455.
14. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res*. 2020;48(7):300060520939746.
15. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6.
16. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 2020;8:383.
17. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250-256.
18. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-2273.

19. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2085-2094.
20. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
21. Van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care.* 2020;24(1):696.
22. Asrani P, Hassan MI. SARS-CoV-2 mediated lung inflammatory responses in host: targeting the cytokine storm for therapeutic interventions. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(2):675-687.
23. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970-10975.
24. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Janus kinase signaling as risk factor and therapeutic target for severe SARS-CoV-2 infection. *Eur J Immunol.* 2021;51(5):1071-1075.
25. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316-329.
26. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus disease 2019-COVID-19. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 33:e00028-20.
27. Pum A, Ennemoser M, Adage T, Kungl AJ. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections-Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules.* 2021;11(1):91.
28. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Muhammad J, Khan A, Sule AA, Tirupathi R, et al. Role of Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients: A Review on Molecular Mechanisms, Immune Functions, Immunopathology and Immunomodulatory Drugs to Counter Cytokine Storm. *Vaccines (Basel).* 2021;9(5):436.

29. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Garout MA, Al-Qaaneh AM, Sule AA, Tirupathi R, et al. Diverse Immunological Factors Influencing Pathogenesis in Patients with COVID-19: A Review on Viral Dissemination, Immunotherapeutic Options to Counter Cytokine Storm and Inflammatory Responses. *Pathogens*. 2021;10(5):565.
30. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:38-42.