



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

**ASOCIACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE LAS  
INTERLEUCINAS PROINFLAMATORIAS SÉRICAS Y LA  
SOBREVIDA EN LOS PACIENTES CON VENTILACIÓN  
MECÁNICA E INFECCIÓN POR SARS COV 2**

## **TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:  
MEDICINA CRÍTICA**

PRESENTA:

**DR. VICTOR RADILLA GODOY**

ASESOR PRINCIPAL

**DR. SALVADOR CALLEJA ALARCÓN**

ASESORES ASOCIADOS

**M.C. LUIS ALEJANDRO SÁNCHEZ HURTADO**

**M.C. MARÍA TERESA GARCÍA DE LA ROSA**



CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



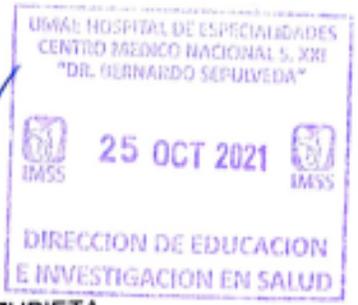
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS**



DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

SALVADOR CALLEJA ALARCÓN  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD



DOCTOR

LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO  
JEFE DE SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA

# AUTORIZACIÓN DE DICTAMEN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



## Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SMO D XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro COMBOÉTICA COMBOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA: Jueves, 30 de septiembre de 2021

Dr. salvador calleja alarcon

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE LAS INTERLEUCINAS PROINFLAMATORIAS SÉRICAS Y LA SOBREVIDA EN LOS PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA E INFECCIÓN POR SARS COV 2**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A PROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-194

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cuevas García  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

## **AGRADECIMIENTOS**

A dios, por darme la oportunidad de encontrarme en este mundo terrenal, brindarme la misión de ayudar al prójimo y permitirme poder contribuir con mi labor para con ello ofrecer el mejor trato hacia mis pacientes.

A mi madre, quien ha sabido también ser un padre para mí y mis hermanos, ejemplo digno a seguir quien, con todo el esfuerzo, amor, sacrificio, trabajo y cansancio me ha apoyado incondicionalmente para poder continuar en este camino, sin ti no lograría lo que hoy tengo, te debo más que la vida mamá y sabes lo mucho que te amo.

A mi padre Victor y a mi abuela Esther, quienes ahora se encuentran en el cielo y son ángeles que me cuidan e iluminan por donde quiera que vaya, saben lo mucho que los amo y todo lo que sembraron en mí estando en vida, los extraño mucho y no hay día que no piense en ustedes.

A mis hermanos Daniel e Ismael que, aunque no estemos cerca día con día por ya casi más de 10 años, saben que sus ánimos y apoyo los valoro incondicionalmente, los cuidaré donde a donde quiera que se encuentren, los quiero mucho.

A mis abuelos Juana, Jesús y Adolfo, porque también con esfuerzo y valentía me han apoyado en todo momento a la distancia, deseo que la vida me les conceda muchísimos años más para poder abrazarlos y decirles cuánto los quiero.

A mis profesores, Dr. Sánchez, Dra. Romero y Dr. Calleja quienes con esfuerzo y con mucha vocación han transmitido en cada uno de nosotros

enseñanzas y experiencias, por la paciencia y el placer de compartir su conocimiento se les agradece infinitamente.

A mis compañeros, pese a vivir bajo estrés, horas de desvelo, insomnio, triunfos y fracasos lograron culminar esta meta que al principio se miraba imposible, son los mejores intensivistas y no me cabe duda de que harán un excelente trabajo.

## HOJA DE DATOS

<b>DATOS DEL ALUMNO</b>	
<b>Apellido paterno</b>	Radilla
<b>Apellido materno</b>	Godoy
<b>Nombre(s)</b>	Victor
<b>Teléfono</b>	2214306123
<b>Universidad</b>	Universidad Nacional Autónoma de México
<b>Facultad o Escuela</b>	Facultad de Medicina
<b>Carrera</b>	Medicina Crítica
<b>Número de cuenta</b>	520236695
<b>Correo electrónico</b>	<a href="mailto:urgenciasgodoy@hotmail.com">urgenciasgodoy@hotmail.com</a>
<b>DATOS DEL ASESOR</b>	
<b>Apellido materno</b>	Calleja
<b>Apellido paterno</b>	Alarcón
<b>Nombre(s)</b>	Salvador
<b>Adscripción</b>	Médico titular adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
<b>Teléfono</b>	5548003391
<b>Correo electrónico</b>	<a href="mailto:dr.scallejaca@gmail.com">dr.scallejaca@gmail.com</a>
<b>Apellido materno</b>	Sánchez
<b>Apellido paterno</b>	Hurtado
<b>Nombre(s)</b>	Luis Alejandro
<b>Adscripción</b>	Médico titular adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos. UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
<b>Teléfono</b>	5536696082
<b>Correo electrónico</b>	<a href="mailto:lashmd@gmail.com">lashmd@gmail.com</a>

## ÍNDICE

	<b>TEMA</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Índice de abreviaturas	1
2	Resumen	2
3	Introducción	4
4	Justificación	11
5	Planteamiento del problema	12
6	Pregunta de investigación	13
7	Objetivos	14
8	Metodología de la investigación	15
9	Diseño de la investigación	17
10	Definición de variables	19
11	Aspectos éticos	23
12	Resultados	26
13	Discusión	35
14	Conclusiones	38
15	Bibliografía	39
16	Anexos	43

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
<b>SARS COv-2</b>	Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus tipo 2
<b>COVID-19</b>	Enfermedad por Coronavirus 2019
<b>ECA-2</b>	Enzima Convertidora de Angiotensina 2
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IL-4</b>	Interleucina 4
<b>IL-8</b>	Interleucina 8
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IL-12</b>	Interleucina 12
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>SIRA</b>	Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda
<b>SAA</b>	Amiloide A Sérico
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva
<b>MERS</b>	Síndrome Respiratorio de Oriente Medio
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>VIH</b>	Virus de Inmunodeficiencia Humana
<b>EDTA</b>	Ácido Etilendiamino Tetraacético
<b>HR</b>	Cociente de Riesgo
<b>KG</b>	Kilogramos
<b>Pg/mL</b>	Picogramos por mililitro
<b>RIC</b>	Rango Intercuartilíco
<b>NOM-004-SSA3-2012</b>	Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico
<b>SRC</b>	Síndrome de Liberación de Citocinas
<b>CS</b>	Tormenta de Citocinas
<b>CID</b>	Coagulación intravascular Diseminada
<b>HLH</b>	Linfocitosis Hemofagocítica

## **RESUMEN**

**TÍTULO:** Asociación entre la concentración de las interleucinas proinflamatorias séricas y la sobrevida en los pacientes con ventilación mecánica e infección por SARS COV 2.

**ANTECEDENTES:** En diciembre del 2019, se reportó en China un brote de cuadros de neumonía de etiología desconocida en el mercado de Wuhan, provincia de Hubei, China. El agente causal aislado fue un nuevo coronavirus llamado SARS CoV-2, encasillado en el subgénero de los sarbec virus y la familia de los Orthocoronavirinae. La secuencia genómica del virus se logra establecer en enero del 2020 y el 11 de febrero se establece como oficial la nomenclatura del SARS CoV-2 para el nuevo coronavirus como agente causal de la enfermedad COVID -19. La inflamación mediada por citocinas, también descrita como una tormenta de citocinas, juega un papel importante en los casos graves de COVID 19 y se informa como una de las principales causas de muerte. El mecanismo implicado para la inflamación mediada por citocinas COVID 19 se relaciona con la infección de las células epiteliales alveolares a través del receptor ACE2.

**OBJETIVO:** Determinar la asociación entre la concentración de las interleucinas proinflamatorias séricas y la sobrevida en los pacientes con ventilación mecánica e infección por SARS CoV 2 ingresados en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, analítico y retrospectivo en el servicio de terapia intensiva del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, acceso a los expedientes médicos, programa estadístico SPSS 24.0 para análisis estadístico.

**RESULTADOS:** En el presente estudio, se reunieron un total de 30 pacientes, donde la mortalidad se presentó en 13 pacientes, representando el 43.3%, en base a los datos obtenidos se pudo determinar que dentro de los factores de riesgo la edad estuvo mayormente relacionada con la mortalidad en UCI. Las cifras de interleucinas se observaron mayormente aumentadas en los sujetos que sobrevivieron, sobre todo concentraciones mayores de IL-8 e IL-6, sin embargo, las diferencias no fueron

estadísticamente significativas. El resto de las citocinas (IL-1B, IL-10 y TNF-a) se encontraban en las mismas concentraciones entre los que sobrevivieron y no sobrevivieron.

**CONCLUSIONES:** La edad estuvo relacionada con la gravedad de la infección, siendo que a mayor edad, existe mayor incremento de mortalidad, lo cual mostró diferencia significativa. En tanto que se observaron mayores concentraciones de IL-6 e IL-8 en los sujetos que sobrevivieron en comparación con los que fallecieron sin mostrar una diferencia significativa, pudiendo correlacionarse valores más incrementados de dichas interleucinas con la progresión y el pronóstico de la enfermedad.

## **INTRODUCCIÓN**

### **Marco teórico**

En diciembre del 2019, se reportó en China un brote de cuadros de neumonía de etiología desconocida en el mercado de Wuhan, provincia de Hubei, China. El agente causal aislado fue un nuevo coronavirus llamado SARS CoV-2, encasillado en el subgénero de los sarbec virus y la familia de los Orthocoronavirinae (1). La secuencia genómica del virus se logra establecer en enero del 2020 y el 11 de febrero se establece como oficial la nomenclatura del SARS CoV-2 para el nuevo coronavirus como agente causa de la enfermedad COVID -19 (3, 4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ante la persistencia y expansión de este brote por SARS CoV-2, lo ha declarado pandemia por el 11 de marzo del 2020, el cual hasta el momento ha representado un reto para los sistemas de salud y gobiernos de todo el mundo, con un alto costo humano y económico (5). En México se identificó el primer caso el 28 de febrero del 2020 con un incremento paulatino de los casos, por lo que el 30 de marzo del 2020, que el gobierno de México declara la emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor, a la epidemia de enfermedad generada por el virus SARS CoV-2 (COVID-19), la cual se mantiene vigente hasta la fecha (6).

A nivel mundial, se han reportado en la primera quincena de mayo del 2021, un total de 164 423903 casos acumulados, con un total de 3408431 muertes por SARS CoV-2 (5,7). De acuerdo con las cifras de la secretaría de Salud de México, al 18 de mayo de 2021, se han reportado 239 millones de casos positivos para SARS CoV -2, de los cuales 1910000 son personas recuperadas y 221000 personas fallecidas por esta enfermedad (7-8). El virus SARS CoV-2, es un virus de material genético tipo RNA que pertenece a la familia de los Coronaviridae y al orden de los Nidovirales (1, 2). Los coronavirus, están ampliamente distribuidos entre los humanos y otras especies animales, como mamíferos y aves, causando diferentes manifestaciones como enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas

y alteraciones neurológicas. (1, 2). Algunos de estos virus, han causado brotes con altas tasas de mortalidad en diferentes partes del mundo, como es el caso del SARS CoV-2 en China en los años 2002 y 2003, y el MERS (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) (2).

El virus SARS CoV-2 se introduce a las células del tracto respiratorio utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), principalmente en las células epiteliales alveolares, especialmente los neumocitos tipo II, aunque cualquier célula que exprese el receptor de la ECA2, puede ser infectado (9-11). El virus se interioriza mediante las proteínas espiculadas de su superficie el cual se une al receptor ECA2, y se inicia un proceso de endocitosis y posteriormente se desencadena una serie de reacciones que inducen la expresión y liberación de citocinas y quimiocinas por las células epiteliales alveolares (2, 9-11).

La nucleocápside del SARS CoV-2 induce la producción y liberación de IL-6 y factor de necrosis tumoral Alfa, en las células epiteliales pulmonares mediante la expresión del factor nuclear Kappa B (8, 12, 13), siendo este evento el inicial, ante la infiltración masiva de células inflamatorias en el parénquima pulmonar, las cuales replican la respuesta inflamatoria inducida por el virus, pasando de una respuesta inflamatoria local a una afectación sistémica (12, 13). Clínicamente la infección por SARS-CoV-2 tiene un amplio rango de manifestaciones, cursando desde los pacientes asintomáticos a enfermedad leve a moderada (80-85%) y los que presentan la manifestación más severa como es la enfermedad grave y el estado crítico (5-7%) manifestándose como el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) (9-10). La sintomatología y la morbilidad/mortalidad de COVID-19 se derivan de las secuelas fisiopatológicas respiratorias, pero los mecanismos precisos son inciertos, con una respuesta inmunopatológica o una lesión pulmonar inducida por replicación viral directa sugerida como culpable. La aparición de insuficiencia respiratoria grave y la mortalidad están vinculadas con una respuesta inmune exagerada del huésped (19).

La alteración del sistema inmunológico en los pacientes se ha considerado como una de las características distintivas del COVID-19, especialmente el síndrome de liberación de citocinas y la linfopenia. Como arma de doble filo, la activación del sistema inmunológico juega un papel fundamental en la protección contra agentes infecciosos; mientras tanto, se acompaña de la liberación de mediadores inflamatorios (18).

En el caso de los pacientes que desarrollan la manifestación más severa, representan una pequeña proporción de todos los casos sin embargo con alto impacto en la sobrevida de este grupo de pacientes. Los pacientes en estado crítico son aquellos que presentan dificultad respiratoria, estado de choque, disfunción o falla orgánica adicional a la pulmonar (11). Este grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria progresiva, evolución a la condición conocida como SIRA, la cual se caracteriza por un inicio agudo, infiltrados pulmonares bilaterales nuevos o de reciente inicio, hipoxemia grave y edema pulmonar que no se explica por falla cardíaca o sobrecarga hídrica (12). Para fines epidemiológicos se ha propuesto que un caso de COVID-19 grave en el adulto se define como la presencia de disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 x minuto, saturación de oxígeno menor o igual a 93%, una relación  $PaO_2 / FiO_2$  menor de 300 mm Hg o la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax de más del 50% (12-13). La mortalidad descrita en este grupo de pacientes oscila entre un 40-70%. Existen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de un cuadro severo por SARS CoV-2, dentro de los que destaca, la edad, la presencia de comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, inmunosupresión entre otras (10-13). El SARS CoV-1, MERS-CoV y el SARS-CoV-2 muestran tasas de mortalidad relativamente más altas que otros coronavirus, todos los cuales están asociados con la presencia de una tormenta de citocinas, lo que podría sugerir que las respuestas inflamatorias juegan un papel en la patogenia. Si ese es el caso, atacar el coronavirus solo con terapia antiviral podría no ser suficiente para revertir las infecciones altamente patógenas (20).

Varías líneas de evidencia han demostrado que el daño inmunopatológico puede ser responsable del deterioro de COVID-19. En particular, múltiples estudios han informado que se producen niveles muy elevados de citocinas proinflamatorias durante la diafonía entre las células epiteliales y las células inmunes en COVID-19, que han relacionado la tormenta de citocinas (CS) con las complicaciones graves y los malos resultados de esta infección (17).

Las citocinas son un grupo de moléculas de señalización de polipéptidos responsables de regular una gran cantidad de procesos biológicos. En el corto tiempo transcurrido desde la aparición de la infección por COVID 19, numerosos estudios han descrito niveles anormales de los distintos tipos de citocinas en los pacientes con dicha enfermedad (14). Específicamente, diversos estudios han demostrado que niveles más altos de citocinas en suero se asocian con enfermedad grave en pacientes con COVID-19 que exhiben un fenotipo de SIRA, así como una mayor mortalidad (19).

La inflamación mediada por citocinas, también descrita como una tormenta de citocinas, juega un papel importante en los casos graves de COVID 19 y se informa como una de las principales causas de muerte. El mecanismo implicado para la inflamación mediada por citocinas COVID 19 se relaciona con la infección de las células epiteliales alveolares a través del receptor ACE2 (15). La tormenta de citocinas es una afección clínica de rápido desarrollo, potencialmente mortal, en la que la sobreproducción de citocinas inflamatorias y la activación excesiva de las células inmunitarias conducen a síndromes clínicos complicados, desde fiebre persistente, dolor muscular inespecífico e hipotensión, hasta síndrome de extravasación capilar, CID, SDRA, linfocitosis hemofagocítica (HLH), falla multiorgánica y muerte si el tratamiento no es adecuado (17).

La respuesta inflamatoria sistémica conocida como síndrome de liberación de citocinas (SRC) puede ser desencadenada por una variedad de factores como infección, toxina o respuesta especial a fármacos, caracterizada por cantidades

elevadas de citocinas proinflamatorias. La IL-6 contribuye a la protección del huésped induciendo respuesta de fase aguda, hematopoyesis y reacciones inmunes (16).

La respuesta inflamatoria aguda resultante activa los macrófagos, así como los linfocitos B y T que liberan citocinas proinflamatorias que promueven directamente el proceso inflamatorio en curso. Bajo la estimulación de estos factores inflamatorios, una gran cantidad de exudados inflamatorios y eritrocitos ingresan a los alvéolos provocando disnea, insuficiencia respiratoria y muerte (15).

Las disfunciones metabólicas causadas por la infección viral requieren una reprogramación del metabolismo del hospedador para generar respuestas de defensa antivirales efectivas. Los datos publicados sobre las interferencias entre las acciones de los virus y las citocinas revelan los mecanismos moleculares que subyacen a la respuesta inmune innata contra la infección viral (14). La IL-6 tiene un efecto patológico sobre la inflamación sistémica y la autoinmunidad, aunque su expresión está estrechamente regulada por vías transcripcionales y postranscripcionales (16).

La IL-6 está involucrada en la inflamación, la respuesta inmune y la hematopoyesis. Durante las etapas iniciales de la inflamación, la IL-6 secretada viaja al hígado e induce una gran cantidad de proteínas de fase aguda, incluida la proteína C reactiva (PCR), amiloide A sérico (SAA), fibrinógeno, haptoglobina y  $\alpha$ 1-antitripsina. Además, se ha descubierto que la IL-6 disminuye la producción de fibronectina, albúmina y transferrina (14).

La IL-6 ha sido reportada como un marcador inflamatorio altamente indicativo para predecir la mortalidad y la hospitalización en los pacientes de mayor edad y pacientes con múltiples enfermedades crónicas. Los primeros estudios que informaron la asociación de citocinas y la infección por COVID 19 encontraron que los niveles de IL-6 e IL-10 estaban asociados con la gravedad de la neumonía por

COVID 19 y que los niveles de TNF $\alpha$  e IL-8 fueron objetivos potenciales para la inmunoterapia de la infección por COVID 19, ya que sus niveles eran altos en pacientes con enfermedad grave; dentro de las estimaciones de máxima verosimilitud para la predicción de la mortalidad, se le ha otorgado a la IL-6 un cociente de riesgo (HR) de 1.002 (IC 95% 1.001 - 1.003) (15).

Se han encontrado niveles elevados de IL-6 en pacientes con COVID 19 relacionándose con un mal pronóstico. Wan y col detectaron niveles elevados de IL-6 en un tercio de los pacientes con síntomas leves y tres cuartos de aquellos con síntomas graves, concluyendo que la IL-6 junto con la IL-10, pueden tener valor pronóstico en pacientes con COVID 19 (14).

Se ha determinado que la IL-6 podría predecir la insuficiencia respiratoria en pacientes con COVID 19 sintomáticos hospitalizados que requieren ventilación mecánica, lo que sugiere que esta citocina es importante para evaluar el deterioro clínico del paciente. Dado que la IL-6 impulsa la respuesta aguda y, por tanto, es responsable de la desregulación inmunitaria durante la inflamación viral aguda, su función en la predicción de la supervivencia durante la infección por COVID 19 es fundamental (15). La transeñalización de IL-6 también está implicada en la infiltración de granulocitos y macrófagos durante la fase tardía de una inflamación aguda, y esto ocurre cuando la transeñalización desencadena la secreción de quimiocina MCP-1 en las células endoteliales. La infiltración de granulocitos y macrófagos se ha descrito como la posible causa de daño tisular en la lesión pulmonar aguda, que es una complicación grave de la pancreatitis aguda grave (20).

La IL-10 es una citocina de tipo 2 que inhibe la producción de las citocinas proinflamatorias (por ejemplo: IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) en varios tipos de células y previene la maduración de las células dendríticas bloqueando la IL-12. Varios autores han detectado esta interleucina en pacientes con COVID 19 y han relacionado sus niveles con la gravedad y progresión de la enfermedad, como en

el caso de otras citocinas y se ha informado que tiene un posible valor pronóstico (14). La respuesta proinflamatoria está regulada por los componentes antiinflamatorios del sistema inmunológico. La IL-10 con potentes propiedades antiinflamatorias ejerce efectos supresores sobre la producción de varias citocinas proinflamatorias durante la lesión pulmonar (18).

Ciertos autores indican que la IL-10 puede estar sobre expresada en la inmunidad anti SARS-Cov-2, siendo mayor en pacientes de edad avanzada con respecto a una respuesta hiperinflamatoria, posiblemente relacionada con la reducción de linfocitos T receptores en los ancianos. Al igual que con otras citocinas, se encontró que los niveles de IL-10 eran más altos en pacientes con COVID 19 que en aquellos con MERS (14).

El TNF- $\alpha$  es producido por varios tipos de células, como monocitos, macrófagos y linfocitos T. Esta citocina se ha relacionado con respuestas proinflamatorias mediadas por IL-1 $\beta$  e IL-6. Junto con otras citocinas, el TNF- $\alpha$  participa en la regulación de procesos inflamatorios, enfermedades infecciosas y tumores malignos (14). Se ha observado que los niveles séricos de TNF- $\alpha$  se encuentran elevados en pacientes con COVID 19 y son más altos con la enfermedad más grave. Diao y col, reportaron resultados similares en una muestra de 522 pacientes con COVID 19 y encontraron una relación inversa entre los niveles de TNF- $\alpha$  y los recuentos de células T. Por el contrario, Wan et al, describió niveles normales de TNF- $\alpha$  en pacientes con COVID 19. El TNF- $\alpha$  fue una de las citocinas cuya sobreproducción se relaciona con un mal pronóstico en pacientes con COVID 19 (14). De acuerdo con las estimaciones de máxima verosimilitud para predecir mortalidad, el TNF- $\alpha$  representa un cociente de riesgo (HR) de 1.022 (IC 95% 0.955 - 1.057) (15). La reacción inmunológica desencadenada por la infección por SARS-Cov-2 moviliza numerosas citocinas, principalmente de carácter proinflamatorio. Los cambios en sus niveles están asociados con la presencia de la enfermedad y un pronóstico más severo (14).

## **JUSTIFICACIÓN**

La infección por SARS CoV-2 es un problema de salud muy relevante en la actualidad, ya que representa la condición sanitaria más importante de las últimas décadas, generando un gran número de casos, con una mortalidad importante, generando un impacto no solo sanitario, sino económico y social. Hasta el 5-10% de los casos evoluciona con la manifestación más grave de la enfermedad, desarrollando el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) el cual amerita manejo con ventilación mecánica y atención por parte de la UCI.

Una de las características de la infección por SARS CoV-2 es la respuesta inflamatoria humoral y celular que presentan este grupo de pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La pandemia por SARS CoV-2 ha representado un reto a nivel mundial, desde la perspectiva de prevención, diagnóstico, tratamiento y control de las complicaciones. En una proporción de los pacientes con infección por SARS CoV-2, la severidad de la enfermedad hace que requieran atención dentro de las unidades de cuidados intensivos, donde se brinda el soporte necesario para solventar las disfunciones orgánicas que se pueden presentar.

La respuesta inflamatoria está integrada por elementos celulares y humorales, los cuales van entrelazados para inducir la activación, la amplificación, el mantenimiento y en su momento la limitación de esta. La capacidad de sobrevida de los seres vivos depende en gran medida de la respuesta inmune que se genera ante un insulto o proceso infeccioso activo, como ocurre en el caso de la infección por SARS CoV-2, en donde las concentraciones séricas de inmunoglobulinas pueden jugar un papel muy importante.

Nuestra unidad hospitalaria ha tenido un importante número de pacientes en estado crítico con infección por SARS CoV-2 y ventilación mecánica, a los cuales se les ha tomado como parte de un protocolo previo, con base en los estudios previos, se observó que la asociación entre la concentración de las interleucinas proinflamatorias y la sobrevida en los pacientes con ventilación mecánica e infección por SARS CoV 2.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre la concentración de las interleucinas proinflamatorias séricas y la sobrevida en los pacientes con ventilación mecánica e infección por SARS CoV-2?

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **1. GENERAL**

A. Determinar la asociación entre la concentración de las interleucinas proinflamatorias séricas y la sobrevida en los pacientes con ventilación mecánica e infección por SARS CoV-2

### **2. ESPECÍFICOS**

A. Describir los aspectos sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS Cov-2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.

B. Establecer la concentración de las citocinas proinflamatorias de los pacientes con neumonía grave por SARS CoV-2 y ventilación mecánica al ingreso a UCI.

C. Determinar la sobrevida en UCI de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS Cov-2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.

D. Evaluar las variables potencialmente confusoras que pueden modificar la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS Cov-2 en la unidad de cuidados intensivos que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.

## **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Tipo de estudio**

Estudio observacional, analítico y retrospectivo de cohorte

### **Ubicación de espacio temporal**

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI

- Nivel de atención: tercero
- Área de influencia:
- Forma en que los pacientes acuden a la unidad: espontánea, referencia de segundo nivel de atención de unidades médicas adscritas.

### **Universo de estudio**

Pacientes con neumonía por SARS Cov 2 ingresados al Hospital “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” en quienes se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.

### **Periodo del estudio**

De abril del 2021 a diciembre del 2021

**Tamaño de la muestra:** Por conveniencia

**Técnica de muestreo:** Se realizó por muestreo simple y se consideraron todos los pacientes que ingresaron a cargo de la unidad de cuidados intensivos y en quienes se realizó la determinación de citocinas proinflamatorias.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

*Criterios de inclusión*

- ❖ Pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS Cov 2
- ❖ *Criterios de exclusión*
- ❖ Pacientes incompletos en quienes se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.
- ❖ Pacientes con enfermedades inmunosupresoras, principalmente cáncer e infección por VIH o pacientes que reciben terapia inmunosupresora.
- ❖ Pacientes embarazadas.
- ❖ Pacientes ya ingresados en la unidad de cuidados intensivos y desarrollaron sepsis secundaria.

*Criterios de eliminación*

- ❖ Ninguno

## **DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Se realizó la presente tesis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” una vez aprobado el protocolo de estudio por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación en Salud.

Se registró la fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso al hospital, fecha de ingreso a terapia intensiva, las variables demográficas, comorbilidades y factores de riesgo para el desarrollo de neumonía por SARS CoV-2 en los pacientes a cargo de la unidad de cuidados intensivos.

Se revisaron todas las biometrías hemáticas de los pacientes al ingreso a terapia intensiva y se realizó la determinación de las concentraciones de interleucinas proinflamatorias séricas en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS Cov-2, así como la presencia de estado de choque, necesidad de ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal.

Finalmente se registró la fecha de egreso de terapia intensiva y el egreso hospitalario, punto donde se concluyó el seguimiento de los pacientes. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos.

Las variables nominales y/o categóricas se expresaron como porcentajes. Las variables continuas como promedio  $\pm$  desviación estándar para los datos paramétricos y como medianas con rango intercuartilar (RIC) para los no paramétricos.

Se determinó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Se utilizó la prueba T de Student para la comparación de los datos paramétricos y la prueba U de Mann-Whitney para comparar los no paramétricos y se utilizó la prueba  $\text{Chi}^2$  para comparar las variables categóricas.

La asociación se determinó mediante la estimación de un riesgo relativo, calculado mediante una regresión logística múltiple y se reportó como riesgo relativo (RR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%).

En todos los casos, un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

El análisis de los datos se realizó utilizando el Statistical Package for Social Science versión 24.0 para Windows (IBM SPSS Statistics v.20.0 para Windows, Armonk, NY).

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

### Definición y operacionalización de las variables del estudio

A continuación, se definen y operacionalizan las variables utilizadas del estudio.

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>Condición clínica de egreso</b>	Estado clínico de egreso de la terapia intensiva	Estado clínico de egreso de la terapia intensiva	Dependiente	Cualitativa	Vivo, muerto
VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>IL-10</b>	Cantidad de la citocina IL-10 detectable en el suero	Cuantificación del analito mediante inmunoensayo con una curva de referencia de concentración conocida	Independiente	Cuantitativa	pg/mL
<b>IL-6</b>	Cantidad de la citocina IL-6 detectable en el suero	Cuantificación del analito mediante inmunoensayo con una curva de referencia de concentración conocida	Independiente	Cuantitativa	pg/mL
<b>IL-8</b>	Cantidad de la citocina IL-8 detectable en el suero	Cuantificación del analito mediante inmunoensayo con una curva de referencia de concentración conocida	Independiente	Cuantitativa	pg/mL
<b>Factor necrosis tumoral Alfa (TNF-<math>\alpha</math>)</b>	Cantidad del FNT Alfa detectable en el suero	Cuantificación del analito mediante inmunoensayo con una curva de referencia de concentración conocida	Independiente	Cuantitativa	pg/mL

## VARIABLES SECUNDARIAS Y CONFUSORAS

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>Sexo</b>	Conjunto de características diferenciadas que se asignan a hombre o mujer	Conjunto de características diferenciadas que se asignan a hombre o mujer	Demográfica	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Demográfica	Cuantitativa	Años
<b>Peso</b>	Medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo	Medición en kg del paciente a su ingreso a UCI	Demográfica	Cuantitativa	Kg
<b>Talla</b>	Medida de la estatura del cuerpo humano	Medición en cm del paciente a su ingreso a UCI	Demográfica	Cuantitativa	cm
<b>Comorbilidades</b>	Enfermedades coexistentes adicionales al motivo de ingreso a la UCI	Presencia de cualquier condición de enfermedad conocida al momento de ingreso a la UCI, diferente del diagnóstico de ingreso	Confusora	Cualitativa dicotómico	Si, No
<b>Comorbilidades Índice de Charlson</b>	La presencia de enfermedades coexistentes o adicionales con referencia a un diagnóstico inicial	Registro de enfermedades consideradas limitantes en la escala funcional	Confusora	Cuantitativa Discreta	Números enteros

<b>Gravedad de la enfermedad</b>	Grado en que la enfermedad pone en riesgo la vida del enfermo	Grado de gravedad de la enfermedad, medido mediante la escala APACHE-II	Confusora	Cuantitativa	Puntos
<b>Disfunción orgánica</b>	Función anormal de los órganos corporales	Presencia de alteraciones de la función de los órganos corporales, medida mediante la escala SOFA	Confusora	Cuantitativa	Puntos
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	Días de internamiento de un paciente	Días de estancia en Hospitalización	Confusora	Cuantitativa Discreta	Números enteros
<b>Días de estancia en la UCI</b>	Días de internamiento de un paciente en la UCI	Días de estancia hospitalizado en la UCI	Confusora	Cuantitativa Discreta	Números enteros
<b>Lesión renal aguda</b>	Disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días, determinado por el incremento en el valor sérico de azoados o disminución de diuresis	Disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días, determinado por el incremento en el valor sérico de azoados o disminución de diuresis	Confusora	Cualitativa dicotómico	Si, No
<b>Falla orgánica múltiple</b>	Disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener la	Alteración en la función de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantenerse por sí solos	Confusora	Cualitativa dicotómica	SI, no.

	homeostasis sin un soporte terapéutico.				
<b>Sobreinfección bacteriana</b>	Presencia o sospecha de infección bacteriana agregada al proceso infeccioso viral	Presencia o sospecha de infección bacteriana agregada al proceso infeccioso viral	Confusora	Cualitativa dicotómica	SI, no.
<b>Duración del uso de ventilación mecánica</b>	Tiempo en días que el paciente requiere el uso de ventilación mecánica invasiva	Tiempo en días que el paciente requiere el uso de ventilación mecánica invasiva	Dependiente	Cuantitativa	días

## ASPECTOS ÉTICOS

La presente tesis fue sometida a la aprobación por los Comité Local de Investigación de salud y de Bioética en Investigación.

Este estudio se realizó en seres humanos y donde prevaleció el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos considerando el **reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la QAZ<salud título segundo de los aspectos éticos de las investigaciones en humanos, capítulo I, artículo 17, sección III**. Se considera sin riesgo ya que son aquellos estudios que emplean técnicas y métodos de investigación a partir del paciente sin realizar alguna intervención. Esta investigación se califica **sin riesgo** puesto que se trata de un estudio retrospectivo de revisión de expedientes y no requiere carta de consentimiento informado.

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

Helsinki y sus enmiendas. Este proyecto también se apega a los siguientes documentos y declaraciones:

**Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial**, que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humanos, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964, así como a la última enmienda hecha por la última Asamblea General en octubre del 2013, y a la Declaración de Taipéi sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial. En el presente estudio todos los datos se obtendrán del expediente clínico físico y electrónico.

**Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial** que vincula al médico con la necesidad de “velar solícitamente y ante todo por la salud del paciente”.

**Código de Nuremberg** se enfoca en realizar la firma del consentimiento voluntario del sujeto humano que está absolutamente de acuerdo con los objetivos y principios del estudio, o en su defecto que el familiar o persona responsable del paciente realice la firma, para dar consentimiento legal para participar en la investigación. En el presente estudio no se expondrá a riesgos ni daños innecesarios al participante ya que la información se obtendrá de la revisión del expediente clínico físico y electrónico y por lo tanto no se requiere carta de consentimiento informado.

Hubo completo respeto de los principios bioéticos de Beauchamp y Childress, que incluyen: respeto, beneficencia, no maleficencia y justicia.

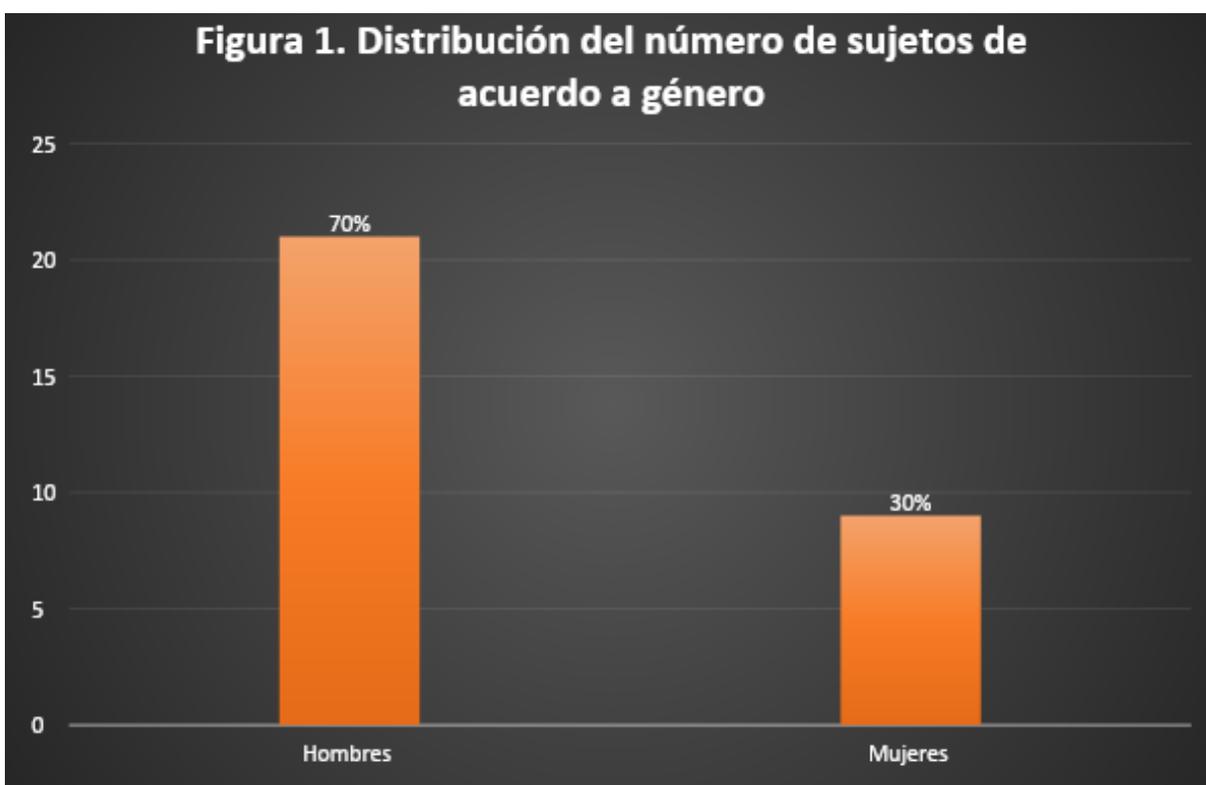
- La autonomía tiene que ver con el respeto a la autodecisión, autodeterminación, al respecto de la privacidad de los pacientes y a proteger la confidencial de los datos. Dado que nuestro estudio es retrospectivo solo aplican algunos aspectos de autonomía.

- El principio de beneficencia aplica para nuestro estudio dado que, aunque es un estudio retrospectivo consiste en prevenir el daño, eliminar el daño o hacer el bien a otros.
- El principio de no maleficencia consiste, la obligación de no infringir daño intencionadamente, no causar dolor o sufrimiento, no matar, ni incapacitar, no ofender y en no dañar sus intereses. Por ser este un estudio retrospectivo, no se afecta el principio de no maleficencia.
- Con respecto de principio de justicia, que consiste en «dar a cada uno lo suyo», es decir a dar el tratamiento equitativo y apropiado a la luz de lo que es debido a una persona, de forma imparcial, equitativa y apropiada, este estudio es a partir de expedientes, y todos pacientes podrán ser incluidos con la misma probabilidad.

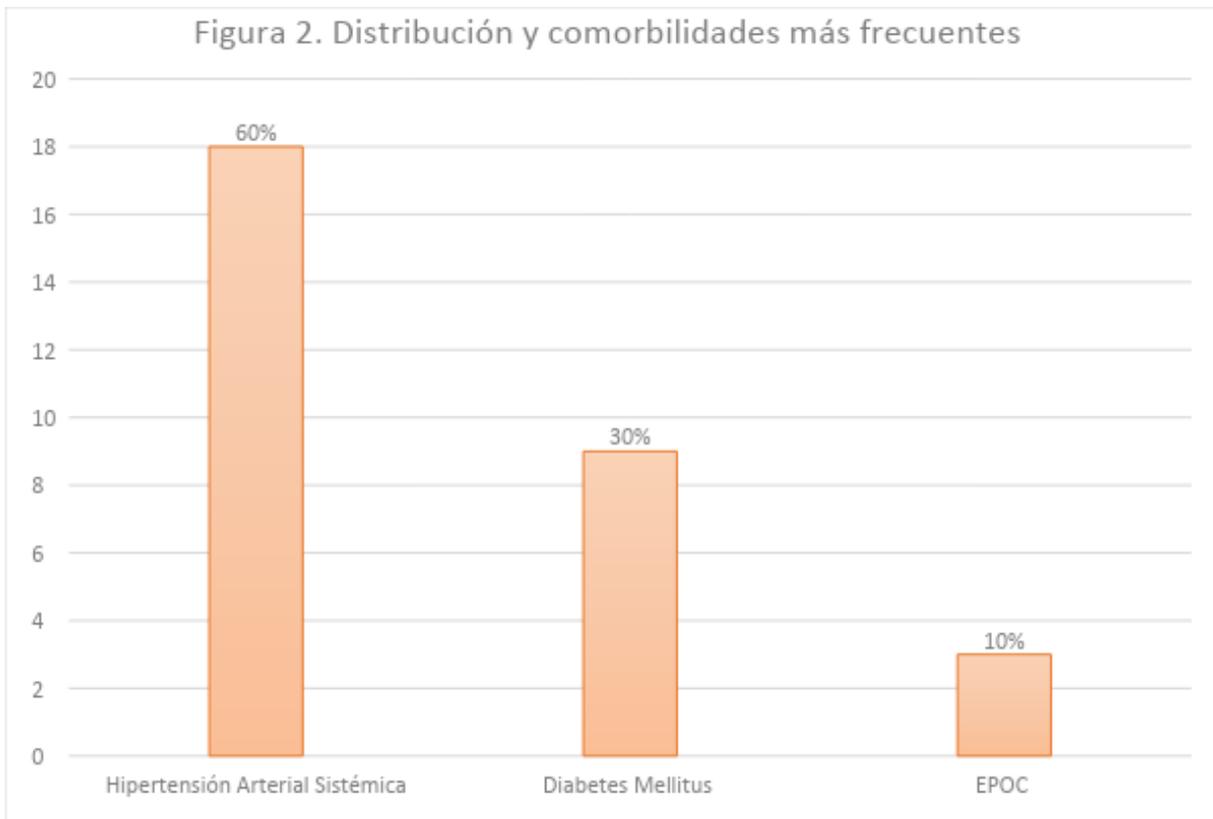
Se utilizaron correctamente los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

## RESULTADOS

Se reunió un total de 30 sujetos durante el periodo de evaluación establecido. De los sujetos analizados el 70% fueron hombres (n= 21) y el 30% fueron mujeres (n=9). La edad promedio de todos los sujetos fue de  $63 \pm 13.8$  años, los datos se presentan en la figura 1.



Estuvieron presentes mayormente 3 comorbilidades, de las cuales no se observó diferencia significativa entre cada una de ellas; de las comorbilidades presentes encontramos que la hipertensión arterial sistémica fue la más frecuente con un 60% (n= 18), seguida de la diabetes mellitus 30% (n=9) y EPOC con un 10% (n=3); los datos podemos observarlos en la figura 2.



La mediana del tiempo del inicio de síntomas y en acudir a triage fue de 8 días con un rango intercuartilar de (RIC de 6-11 días). Mientras que la mediana del tiempo de inicio de síntomas e ingreso a UCI fue de 11 días con un (RIC de 8-13 días). En relación con la condición clínica de egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos, se observó que el 43.3% (n=13) murieron. De acuerdo con las características clínicas y demográficas, existió diferencia en la edad, presentando mayor edad los pacientes que murieron, en los sujetos que murieron se visualizó que el género predominante fue el masculino y dentro de las comorbilidades la hipertensión arterial sistémica estuvo mayormente relacionada, sin presentar diferencia significativa, los resultados se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de sujetos analizados

	Todos	vivos	muertos	p
n (%)	30	17 (56.67)	13 (43.33)	
Sexo				
Hombre n (%)	21	7 (33.3)	14 (66.7)	0.25
mujeres n (%)	9	5 (55.6)	4 (44.4)	
Edad (años)	63 (50-71.25)	53.5 (39.0-62.5)	67 (60.0-73.0)	0.009
Peso (Kg)	82.5 (75.5-96.2)	90.5 (75-105)	81 (77-90)	0.31
Talla (cm)	162.5 (152.75-170.0)	164 (155.5-170.5)	162 (152-170)	0.88
IMC	29.87 (26.58-36.29)	34.02 (27.65-36.27)	28.54 (26.51-36.05)	0.49
HAS n (%)	18 (60)	5 (27.8)	13 (72.2)	0.09
Diabetes mellitus n (%)	9 (30)	4 (44.4)	5 (55.6)	0.75
Cardiopatía isquémica n (%)	1 (3.3)	0	1 (100)	1
Insuficiencia cardiaca crónica n (%)	1 (3.3)	1 (100)	0	0.21
EPOC n (%)	3 (10)	0	3 (100)	0.25
Dislipidemia	2 (6.7)	1 (50)	1 (50)	1
Úlcera gastroduodenal	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4
Hipotiroidismo	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4
Insuficiencia renal crónica n (%)	1 (3.3)	0	1 (100)	1
Inmunosupresión	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4
RCP previo	1 (3.3)	0	1 (100)	1
Tabaquismo activo n (%)	4 (13.3)	2 (50)	2 (50)	1
índice de Charlson (puntaje)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.95
Días de inicio de síntomas y acudir a Triage	8 (6-11)	7 (4-10)	8 (7-13)	0.11
Días de inicio de síntomas e ingreso a UCI	11 (8.75-13.25)	10.5 (8.5-11.5)	11.5 (9-16)	0.2

n : número; Kg kilogramo; cm: centímetro; HAS: Hipertensión arterial sistémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. \* Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney.

Posteriormente se analizaron las características clínicas de los pacientes a su ingreso y durante su evolución en la Unidad de Cuidados, donde observamos que existieron diferencias significativas entre los pacientes que presentaron lesión

renal aguda a su ingreso a UCI siendo mayores en el grupo de sujetos que murieron presentando un valor significativo de p de 0.004. Dentro de los subtipos, también existió diferencia significativa a su ingreso y durante su estancia en UCI en los sujetos que presentaron estado de choque con un valor de P de 0.005 sin embargo aquellos que requirieron del uso de vasopresor a su ingreso presentaron un valor de p de 0.05 sin ser significativa, con predominio de sujetos muertos en ambos grupos.

Se analizaron otros datos como el uso de oxígeno, esteroides y antibióticos prehospitalario, siendo mayor el número en sujetos muertos que en los vivos, así mismo el valor de Kirby inicial, a las 24 horas, el PEEP más alto en las primeras 24 horas de ingreso y el FIO2 más alto durante las primeras 24 horas de su ingreso teniendo peores cifras en los sujetos muertos, el puntaje en la escala SOFA y APACHE II incrementó en pacientes muertos y así mismo existió un mayor porcentaje de infección bacteriana y aislamiento de Acinetobacter durante su estancia en UCI en los pacientes fallecidos, sin presentar diferencia significativa en relación al valor de p. Los resultados completos podemos observarlos en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas de sujetos analizados al ingreso y durante su evolución				
	Todos	vivos	muertos	p
n (%)	30	17	13	
Recibió tratamiento en casa n (%)	26 (86.7)	9 (34.6)	17 (65.4)	0.12
Uso de oxígeno prehospitalario n (%)	12 (40)	4 (33.3)	8 (66.7)	0.71
Uso de esteroide prehospitalario n (%)	13 (43.3)	5 (38.5)	8 (61.5)	0.88
Uso de antibióticos prehospitalarios n (%)	22 (73.3)	8 (36.4)	14 (63.6)	0.5
Uso de vasopresor al ingreso n (%)	23 (76.7)	7 (30.4)	16 (69.6)	0.05
Estado de choque al ingreso n (%)	23 (76.7)	6 (26.1)	17 (73.9)	0.005
Lesión renal al ingreso n (%)	9 (30)	0	9 (100)	0.004
Kirby inicial	83.5 (69.25-117.5)	89 (75-124.5)	78 (66-108)	0.51
Peor Kirby a las 24 hrs	101 (76.75-143.75)	111.5 (80-166)	97 (75 -127)	0.32
Puntaje de APACHE II	17 (11-19.5)	11 (7.5-18.5)	18 (16-21)	0.04
Puntaje SOFA	7.5 (6-12)	7.5 (5.5-12.5)	8 (6-11)	0.94
Coinfección bacteriana durante hospitalización n (%)	22 (73.3)	9 (40.9)	13 (59.1)	0.86
germen Aislado positivo n (%)	22 (73.3)	9 (40.9)	13 (59.1)	0.86
Infección por Acinetobacter n (%)	15 (50)	7 (46.7)	8 (53.3)	0.45

Días de ventilación mecánica	11.5 (7-15)	10.5 (6.5-14.5)	12 (9.5-15.5)	0.69
PEEP más alto en 24 hrs iniciales	12 (10-12)	12 (11-12)	10.5 (10-12)	0.46
FiO2 más alto en 24 hrs iniciales	70 (58.75-91.25)	80 (50-95)	62.5 (60-90)	0.75
Éxito en la Extubación n (%)	11 (42.3)	11 (100)	0	0.0001
Realización de traqueostomía n (%)	4 (14.3)	3 (75)	1 (25)	0.28
Días de estancia en UCI	12.5 (8-16)	13 (7.5-19.5)	18 (8.5-16)	0.82

n: número; Kg kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; hrs: horas; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. \* Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney.

Se analizaron las características de laboratorio al ingreso a la UCI en relación con la condición clínica de egreso de esta, donde se observaron diferencias significativas en las cifras de glucosa, leucocitos, LDH, urea, siendo mayores en el grupo de sujetos que murieron. Existieron otras diferencias estadísticamente significativas entre las características de laboratorio de acuerdo con la condición de egreso, como fue el valor de BUN, triglicéridos, porcentaje de hematocrito, procalcitonina, proteína C reactiva, ferritina; todas estas variables tuvieron valores mayores entre los sujetos que murieron en comparación con los que egresaron vivos. Los resultados completos se presentan en la tabla 3.

	Todos 30	vivos 17	muertos 13	p
n (%)				
Glucosa (mg/dL)	140 (12.25-212.75)	136 (127-200)	180 (116-245)	0.27
Urea (mg/dL)	51.2 (40.15-64.72)	40.7 (27.8-51)	64 (49.2-77)	0.02
Creatinina (mg/dL)	0.89 (0.75-1.17)	0.74 (0.58-0.79)	1.01 (0.89-1.39)	0.002
BUN (mg/dL)	26 (19-33.5)	19 (13-26)	30 (20.9-36)	0.02
Bilirrubina total (mg/dL)	0.59 (0.36-0.92)	0.50 (0.40-0.83)	0.60 (0.30-0.76)	0.88
Albúmina (mg/dL)	2.8 (2.6-3.2)	2.8 (2.6-3.4)	2.8 (2.6-3.1)	0.57
LDH (mg/dL)	508.5 (359.25-660.75)	392 (351-711)	541 (362-705)	0.41
Triglicéridos (mg/dL)	220 (178-273.5)	265 (148-302)	212 (173-278)	0.81
Colesterol (mg/dL)	167 (147-186.5)	186 (155-246)	160 (119-175)	0.09
Sodio mEq/L	140.5 (136.75-143)	141 (137-143)	139 (135-143)	0.27
Potasio mEq/L	4.6 (4.17-5.1)	4.5 (3.9-4.7)	4.9 (4.1-5.8)	0.1
Cloro mEq/L	105 (102-108)	105 (102-108)	105 (102-110)	0.75
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /L)	14.62 (9.40-19.05)	10.70 (7.01-17.33)	15-51 (11.55-27.37)	0.06
Hemoglobina (g/dL)	15 (13.5-17.3)	14.6 (12.7-17.3)	15.15 (13.6-17.4)	0.37
Hematocrito (%)	46.25 (41.57-52)	45.3 (37.9-52)	46.5 (41.6-53.5)	0.49
VCM (fL)	91.10 (86.55-94.80)	90 (86.6-94.3)	91.1 (89.8-97.7)	0.57
HCM (pg)	29.95 (29.15-30.95)	29 (27.8-30.4)	30.7 (29.6-31.9)	0.04
CMHC (g/dL)	32.9 (31.95- 33.92)	32.7 (31.7-33.5)	32.8 (32.1-33.9)	0.27
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /μL)	308 (228-415.25)	312 (225-492)	298 (219-405)	0.49
RDW (%)	13.5 (12.97-14.05)	13.7 (13-14.2)	13.5 (13.1-14.2)	0.92

VPM (fl)	10.45 (10-11)	10.7 (10-11)	10.4 (10-11)	0.98
Neutrófilos (103/ $\mu$ L)	13.40 (8.33-17.32)	9.7 (5.58-15.31)	14.43 (10.26-23.57)	0.06
Linfocitos (103/ $\mu$ L)	0.69 (0.42-0.93)	0.60 (0.41-0.90)	0.75 (0.42-1.0)	0.95
Monocitos (103/ $\mu$ L)	0.39 (0.29-0.81)	0.33 (0.29-0.78)	0.43 (0.29-0.78)	0.085
INR	1.15 (1.12-1.25)	1.14 (1.08-1.15)	1.21 (1.15-1.27)	0.04
Dímero D ( $\mu$ g/mL)	1.76 (0.98-3.50)	1.82 (1.01-11.93)	1.56 (0.63-3.1)	0.46
Fibrinógeno (mg/dL)	722.5 (572.5-819.75)	724 (565-894)	721 (603-828)	0.82
TTP (segundos)	28.90 (25.75-31.95)	28.8 (23.9-32.5)	29 (27.5-32.1)	0.69
TP (segundos)	15.05 (13.97-16.30)	14.8 (13.2-16.5)	15.7 (15-16.3)	0.25
Ferritina (ng/mL)	1044 (604.85-1383.5)	790 (638.85-1719.5)	1080 (552.4-1335)	0.63
Procalcitonina	0.27 (0.13-0.70)	0.16 (0.1-0.23)	0.4 (0.28-0.79)	0.004
Proteína C reactiva (mg/L)	8.46 (2.78-15.40)	3.54 (2.17-8.46)	13.89 (5.13-15.40)	0.19
pH peor valor 24 hrs iniciales	7.32 (7.25-7.38)	7.37 (7.30-7.39)	7.30 (7.25-7.35)	0.04
PaO <sub>2</sub> (mmHg) peor valor en 24 hrs iniciales	64.5 (56.5-72)	66 (58.2-71.15)	63.5 (57-72)	0.52
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) peor valor 24 hrs iniciales	45.35 (42-53.65)	42.85 (41.5-48.9)	47.6 (42.0-57.8)	0.28
Gradiente A-aO <sub>2</sub> peor valor en 24 hrs iniciales	309.5 (260.95-380.75)	292.9 (249.5-359.0)	325.92 (261.6-410.0)	0.69

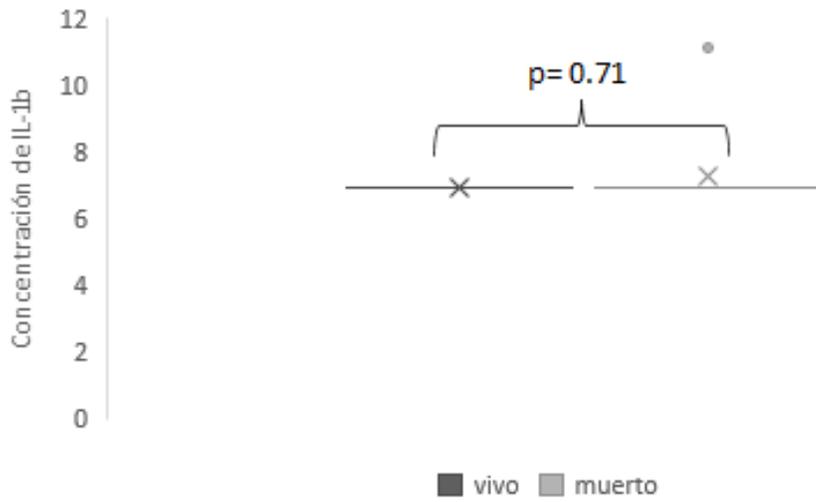
n: número; Kg kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, VCM: Volumen Corpuscular Medio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media, CMHC: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, RDW: Ancho de Distribución Eritrocitaria, VPM: Volumen Plaquetario Medio, pO<sub>2</sub>: presión parcial de Oxígeno. \* Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney

Respecto a las cifras de IL-6 e IL-8 se observaron mayormente aumentadas en los sujetos que sobrevivieron en comparación con los sujetos muertos, tanto las concentraciones de IL-1B e IL-10 fueron similares en ambos grupos, sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los resultados completos se presentan en la tabla 4.

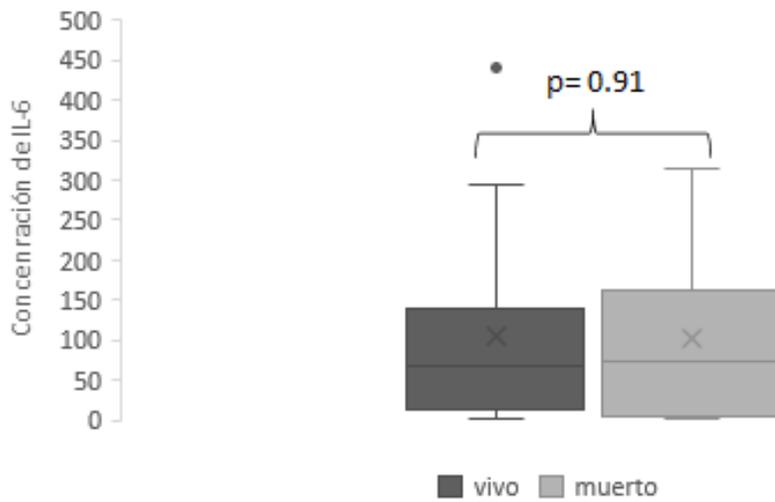
	vivo	muerto	p
n	11	17	
IL8	50.21 (31.55-61.35)	45.69 (35.30-66.83)	0.63
IL-1B	6.9 (6.9-6.9)	6.9 (6.9-6.9)	0.71
IL6	86.28 (32.40-159.92)	67.21 (13.89-134.47)	0.91
IL10	18.55 (7.64-27.10)	18.55 (7.38-28.02)	0.67
TNF-a	3.32 (3.32-3.32)	3.32 (3.32-3.32)	1

IL: Interleucina; TNF Factor de necrosis tumoral; UCI Unidad de Cuidados Intensivos

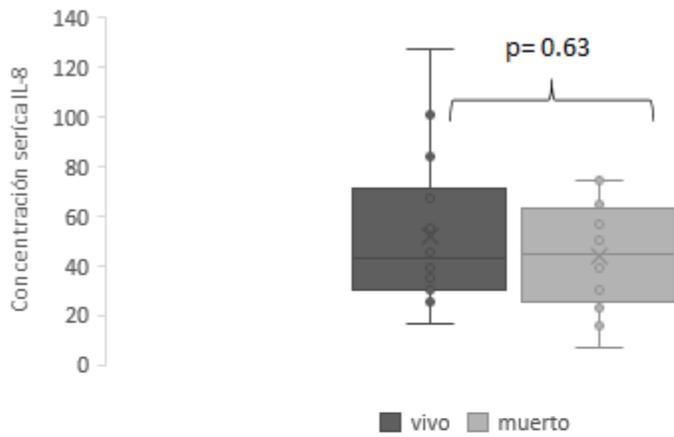
### Comparación de concentraciones séricas de IL-1B y condición de egreso de UCI



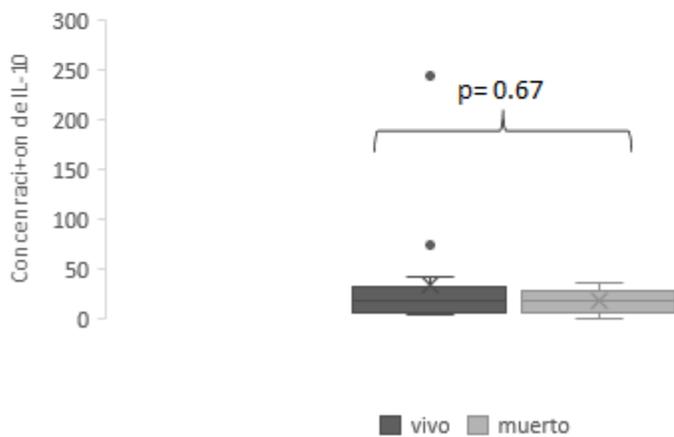
### Comparación de concentraciones séricas de IL-6 y condición de egreso de UCI



### Comparación de concentraciones séricas de IL-8 y condición de egreso de UCI



### Comparación de concentraciones séricas de IL-10 y condición de egreso de UCI



Se realizó un análisis uni y multivariado donde se observó una diferencia estadísticamente significativa en aquellos sujetos de mayor edad comparados con aquellos de menor edad. Así mismo se pudo observar discreta diferencia significativa en relación con las cifras de creatinina.

En el resto de los modelos univariados y multivariados utilizando días de inicio de síntomas y acudir a Triage, uso de vasopresores al ingreso, cifras de Urea, BUN,

leucocitos, HCM, procalcitonina, estado de choque al ingreso, no fueron estadísticamente significativos. Todos los resultados los podemos observar en la tabla 5.

Tabla 5. Factores de riesgo para mortalidad en UCI análisis uni y multivariado

	Univariado			Multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad	1.08	1.01-1.16	0.02	1.12	1.00-1.24	0.04
Estado de choque al ingreso	17	1.68-171.7	0.02	1.87	0.05-66.6	0.73
Puntaje de APACHE II	1.15	1.01-1.32	0.04	1.07	0.85-1.34	0.57
Creatinina (mg/dL)	272.79	2.08-35784	0.03	601.5	0.68-539605	0.06
Días de inicio de síntomas y acudir a Triage	1.26	0.98-1.64	0.07			
Uso de vasopresor al ingreso	5.71	0.88-36.88	0.07			
Urea (mg/dL)	1.05	0.99-1.10	0.07			
BUN (mg/dL)	1.08	0.99-1.17	0.06			
Leucocitos ( $10^3/L$ )	1.14	0.99-1.31	0.06			
HCM (pg)	1.6	0.93-2.74	0.08			
Procalcitonina	1.33	0.62-2.84	0.46			
pH peor valor 24 horas iniciales	0	0-2.16	0.07			

## DISCUSIÓN

Tras la recopilación de datos en los 30 pacientes incluidos en este estudio, los resultados demostraron e indicaron que las cifras de interleucinas se encontraron mayormente aumentadas en los sujetos que sobrevivieron, sobre todo concentraciones mayores de IL-6 e IL-8, sin existir diferencia estadísticamente significativa.

Así mismo, se pudo determinar una diferencia estadísticamente significativa en aquellos sujetos de mayor edad comparados con los de menor edad.

Se han encontrado niveles elevados de IL-6 en pacientes con COVID 19 relacionándose con un mal pronóstico. Wan y col detectaron niveles elevados de IL-6 en un tercio de los pacientes con síntomas leves y tres cuartos de aquellos con síntomas graves, concluyendo que la IL-6 junto con la IL-10, pueden tener valor pronóstico en pacientes con COVID 19. Como lo sucedido en nuestro estudio, donde se encontraron concentraciones más altas de IL-6 y esto puede correlacionarse con la progresión y el pronóstico de la enfermedad, por lo tanto, nuestros hallazgos son consistentes con dichos estudios. (14)

En otro estudio de cohorte donde se incluyeron 46 pacientes con COVID-19 confirmada por PCR se encontró que los niveles de IL-6 fueron significativamente diferentes entre los estadios de la enfermedad. Al analizar el valor predictivo de la IL-6 y la proteína C reactiva, se observó que la IL-6 se comportó mejor como un predictor de progresión de la enfermedad, además, de que fue el predictor más significativo en el grupo de los no sobrevivientes, comparado con la edad y la proteína C reactiva. (8)

Otro estudio retrospectivo donde se incluyeron pacientes con COVID-19 tratados en el Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan del 7 de enero al 8 de febrero de 2020 con mediciones de los niveles séricos de IL-6 dentro de la semana posterior

a la admisión. Se recopilaron y analizaron datos sobre demografía, características clínicas, pruebas de laboratorio, complicaciones y resultados. En este estudio se incluyeron 66 pacientes diagnosticados con COVID-19 (31 pacientes eran mujeres). Se dividieron en un grupo normal (IL-6 en suero  $<10$  pg / mL, n = 35) y un grupo anormal (IL-6 en suero  $>10$  pg / mL, n = 31). En comparación con el grupo normal, la incidencia de casos críticos (P  $<0,001$ ), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (P = 0,001), lesión cardíaca aguda (P = 0,002), La insuficiencia cardíaca (P = 0,039), la tasa de ventilación mecánica (P = 0,002) y la mortalidad (P = 0,021) aumentaron significativamente en el grupo anormal. La concentración sérica de IL-6 fue un predictor independiente de desenlace fatal (P = 0,04). El valor de corte óptimo de la concentración sérica de IL-6 para predecir resultados fatales fue 26,09 pg / ml (P  $<0,001$ ). En COVID-19, los niveles elevados de IL-6 en suero se asociaron con enfermedades críticas, uso de ventilación mecánica y complicaciones, incluidas lesiones cardíacas y SDRA, y pudieron predecir un desenlace fatal. (22)

En un estudio de cohorte donde se incluyeron 1,484 pacientes hospitalizados con diagnóstico sospechoso o confirmado de COVID-19, se realizaron mediciones séricas de los niveles de IL-6, IL-8, TNF-a y IL-1B durante la admisión por medio de ELISA y se correlacionaron dichas mediciones con severidad y resultado de la enfermedad. Se encontraron que los niveles elevados de IL-6 y TNF-a fueron predictores fuertes de la severidad y sobrevida de la enfermedad, independientemente de otros biomarcadores analizados y factores de severidad clínicos. Se encontró que los niveles de TNF-a y IL-8 fueron mayores en pacientes con enfermedad renal crónica, diabetes e hipertensión; mientras que TNF-a también se encontró incrementado en pacientes con falla cardíaca congestiva. (5)

En un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico en China con 191 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 se analizaron los factores de riesgo potenciales para un pobre pronóstico. Se observó que el 48% de los pacientes

tenían una comorbilidad, siendo la más frecuente la hipertensión arterial (30%), diabetes (19%) y enfermedad coronaria (8%), además de que se presentaron 54 fallecimientos. Por medio de una regresión multivariable se observó mayor riesgo de defunción en el hospital con factores asociados como mayor edad (OR 1.10, IC95% 1.03-1.17, valor  $p=0.0043$ ), dímero D mayor a 1  $\mu\text{g/mL}$  (valor  $p=0.0033$ ). En nuestro estudio se observó que los pacientes que murieron eran hipertensos, diabéticos y con EPOC; así mismo se demostró que la mortalidad se presentó con aquellos sujetos de mayor edad. (11)

En un estudio observacional, retrospectivo y centrado único, se ingresaron a 37 pacientes adultos críticamente enfermos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Avera McKennan entre el 20 de marzo y el 4 de mayo del 2020. Se compararon los datos entre supervivientes y no supervivientes. El objetivo del estudio fue informar sobre la mortalidad de 28 días al 1 de junio de 2020. De 154 pacientes ingresados con neumonía COVID-19 durante el período de estudio, 37 (24%) estaban críticamente enfermos y requirieron una estadía en la UCI. La edad media fue de 58 años y el 76% eran hombres. De estos 37 pacientes, 28 (78%) tenían una enfermedad crónica (diabetes en el 43% e hipertensión en el 47%). (21)

Los hallazgos de laboratorio significativos incluyeron los siguientes: el 54% de los pacientes tenían linfocitopenia, la ferritina media era 850  $\text{ng / ml}$  (10-3528), la media del dímero D era 4,09 FEU  $\text{ug / ml}$  y la IL-6 media era 96,5  $\text{pg / ml}$ . A los 28 días, el 24% (nueve) había muerto. Veinticinco (68%) pacientes requirieron ventilación mecánica, con 10 (27%) de estos paciente requirieron el inicio de agentes bloqueadores neuromusculares para el cumplimiento del ventilador. (21)

Se presentaron ciertas limitaciones a lo largo del estudio, mencionando que somos un Centro Hospitalario de Alta Especialidad, donde la mayoría de los pacientes que son atendidos presentan diversas comorbilidades.

## **CONCLUSIONES**

En conclusión, la edad está relacionada con la gravedad de la infección, siendo que a mayor edad, existe mayor incremento de muerte, mostrándose una diferencia significativa.

Se presentaron mayores concentraciones de IL-6 e IL-8 en los sujetos que sobrevivieron en comparación con los que fallecieron sin mostrar una diferencia significativa, pudiendo correlacionar valores más incrementados de dichas interleucinas con la progresión y el pronóstico de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
2. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141–54.
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536–44.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–43.
5. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report - 51 (11 March 2020) - China [Internet]. Reliefweb.int. [citado el 3 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://reliefweb.int/report/china/coronavirus-disease-2019-covid-19-situation-report-51-11-march-2020>.
6. Diario Oficial de la Federación Lunes 30 de marzo de 2020 Edición vespertina. Poder Ejecutivo Consejo De Salubridad General.

7. <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (consulta realizada el 19/mayo/2021).
8. <https://datos.gob.mx/busca/dataset/informacion-referente-a-casos-covid-19-en-mexico> (consulta realizada el 19/mayo/2021).
9. Liu Y, Mao B, Liang S, Yang J-W, Lu H-W, Chai Y-H, et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2001112.
10. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):893–903.
11. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506–17.
12. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition: The Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33.
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42.

14. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 54:62–75.
15. Mandel M, Harari G, Gurevich M, Achiron A. Cytokine prediction of mortality in COVID19 patients. *Cytokine.* 2020;134(155190):155190.
16. Liu X, Wang H, Shi S, Xiao J. Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2021; ostgradmedj-2021-139939.
17. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):255.
18. Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care.* 2020;24(1):525.
19. Stukas S, Hoiland R, Cooper J, Thiara S, Griesdale DE, Thomas AD, et al. The association of inflammatory cytokines in the pulmonary pathophysiology of respiratory failure in critically ill patients with Coronavirus disease 2019. *Wolters Kluwer;* 2021.

20. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: Is interleukin-6 (IL-6) the “culprit lesion” of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc. Cytokine X. 2020;2(2):100029.
  
21. Jamous F, Meyer N, Buus D, Ateeli H, Taggart K, Hanson T, et al. Critical illness due to Covid-19: A description of the surge in a single center in Sioux Falls. S D Med. 2020;73(7):312–7.
  
22. Zhou J, He W, Liang J, Wang L, Yu X, Bao M, et al. Association of interleukin-6 levels with morbidity and mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Jpn J Infect Dis. 2021;74(4):293–8

## **ANEXOS**

### **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

#### *Recursos materiales*

Contamos con acceso a los expedientes y bases de datos que nos permitieron obtener la información necesaria para la realización del estudio.

- Se utilizaron impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.
- Se utilizó Laptop con software.
- Se requirió acceso a expedientes.

#### *Recursos físicos*

El Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” y la unidad de cuidados intensivos cuentan con los equipos necesarios que se requirieron para la realización de esta tesis.

#### *Recursos humanos*

El investigador responsable, los investigadores asociados, los colaboradores y los estudiantes que participaron en este proyecto contaron con experiencia en el manejo de los pacientes críticos.

#### *Factibilidad*

Este estudio se pudo llevar a cabo porque se tuvo el acceso a pacientes en volumen suficiente, con requerimiento de inversión mínima, y se tuvo la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



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

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE  
INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	Asociación entre la concentración de las interleucinas proinflamatorias séricas y la sobrevida en los pacientes con ventilación mecánica e infección por SARS Cov 2
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	Avenida Cuauhtémoc No. 330 Colonia Doctores Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México, 2020.
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Los pacientes graves con infección por el nuevo coronavirus 19 (2019-nCoV) progresaron rápidamente a insuficiencia respiratoria aguda, con requerimiento de ventilación mecánica y una mortalidad hospitalaria muy alta según los reportes de otros países, por lo que es importante evaluar herramientas que nos permitan establecer el factor pronóstico más útil para la incidencia de estas complicaciones en nuestro país, ante esta nueva enfermedad. El Objetivo del presente estudio fue determinar la asociación entre la concentración de las interleucinas proinflamatorias séricas y la sobrevida en los pacientes con ventilación mecánica e infección por SARS COV 2 ingresados en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez".
Procedimientos:	Realizar determinación de Índice Neutrófilo/linfocito con el resultado de biometría hemática al ingreso a hospitalización de los pacientes con neumonía por SARS-Cov 2.

Posibles riesgos y molestias:	Toma de muestras con biometría hemática en los pacientes
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Determinar la asociación entre la concentración de las interleucinas proinflamatorias séricas y la sobrevida en los pacientes con ventilación mecánica e infección por SARS COV 2.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se le hará llegar los resultados en forma personalizada a cada uno de los pacientes en el estudio y/o a su representante legal.
Participación o retiro:	Los pacientes o representantes legales serán libres de decidir participar o no en el estudio, previa autorización de consentimiento informado.
Privacidad y confidencialidad:	No se darán a conocer nombres, resultados, ni personas a las que se les evaluó.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Retroalimentación, seguimiento y pautas para el diagnóstico y tratamiento de delirium que serán acciones favorables para la institución.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	<p>VICTOR RADILLA GODOY, RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA CRÍTICA.</p> <p>Matrícula: 98229852, Teléfono: 2214306123, Correo Electrónico: <a href="mailto:urgenciasgodoy@hotmail.com">urgenciasgodoy@hotmail.com</a></p> <p>CALLEJA ALARCÓN SALVADOR MÉDICO TITULAR ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS, UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS.</p> <p>Matrícula: 97152664, Teléfono: 5548003391, Correo Electrónico: <a href="mailto:dr.scallejaca@gmail.com">dr.scallejaca@gmail.com</a></p>
Colaboradores:	<p>LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO</p> <p>MÉDICO TITULAR ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS, UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS.</p> <p>Matrícula: 111587768, Teléfono 5536696082, Correo electrónico <a href="mailto:lashmd@gmail.com">lashmd@gmail.com</a></p>

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

Nombre y firma del sujeto

**Victor Radilla Godoy**  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA” CENTRO  
MÉDICO NACIONAL SIGLO XX



<b>Asociación entre la concentración de las interleucinas proinflamatorias séricas y la sobrevida en los pacientes con ventilación mecánica e infección por SARS CoV-2.</b>					
ID:	EXPEDIENTE:		Iniciales:		
Fecha de ingreso a hospital:			Fecha de ingreso a UCI:		
EDAD:			(1) Hombre	(2) Mujer	
Peso (Kg):	Estimado ( )	Medido ( )	Talla (cm):	Estimado ( )	Medido ( )
<b>Comorbilidades (Charlson)</b>					
Diabetes	Si (1)	No (0)	Hipertensión Arterial	Si (1)	No (0)
Complicación crónica de DM	Si (1)	No (0)	Dislipidemia	Si (1)	No (0)
Enfermedad arterial periférica	Si (1)	No (0)	Insuficiencia cardiaca IV	Si (1)	No (0)
Enfermedad vascular cerebral	Si (1)	No (0)	Cardiopatía isquémica /IAM	Si (1)	No (0)
Demencia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia renal crónica	Si (1)	No (0)
Epilepsia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia hepática aguda	Si (1)	No (0)
Enfermedad del tejido conectivo	Si (1)	No (0)	Cirrosis hepática	Si (1)	No (0)
Hipotiroidismo	Si (1)	No (0)	Lupus	Si (1)	No (0)

inmunosupresión	Si (1)	No (0)	infección VIH /SIDA	Si (1)	No (0)
RCP previo a ingreso	Si (1)	No (0)	Tumor sólido /metástasis.	Si (1)	No (0)
Linfoma	Si (1)	No (0)	Leucemia	Si (1)	No (0)
Enfermedad respiratoria crónica	Si (1)	No (0)	Úlcera gastroduodenal	Si (1)	No (0)
Otra:					
<b>Severidad de la enfermedad al ingreso a UCI</b>					
APACHE II			SOFA		
<b>Valores de laboratorio al ingreso a UCI</b>					
Leucocitos totales		( ) No tiene	TP		( ) No tiene
Hemoglobina		( ) No tiene	TTP		( ) No tiene
Hematocrito		( ) No tiene	INR		( ) No tiene
Volumen corpuscular medio		( ) No tiene	Fibrinógeno		( ) No tiene
CMH		( ) No tiene	Dímero D		( ) No tiene
Ancho de distribución eritrocitaria		( ) No tiene	Creatinina sérica mg/dL		( ) No tiene
Plaquetas		( ) No tiene	Urea mg/dL		( ) No tiene
Volumen plaquetario medio		( ) No tiene	Glucosa mg/dL		( ) No tiene
Neutrófilos totales		( ) No tiene	Potasio mEq		( ) No tiene
Linfocitos totales		( ) No tiene	Sodio mEq		( ) No tiene
Monocitos totales		( ) No tiene	Bilirrubinas totales mg/dL		( ) No tiene
Eosinófilos totales		( ) No tiene	Ferritina		( ) No tiene
Basófilos totales		( ) No tiene	Procalcitonina		( ) No tiene

Lactato al ingreso		( ) No tiene	Proteína C Reactiva		( ) No tiene
Albúmina		( ) No tiene	IL-6		
IL-10			IL-1		

<b>Condiciones agudas agredas.</b>		
<b>Lesión renal aguda</b>	Si (1)	No (0)
<b>Estado de choque</b>	Si (1)	No (0)
<b>Ventilación mecánica</b>	Fecha Inicio	Fecha de termino
<b>Condiciones de egreso</b>		
<b>Condición clínica de egreso de UCI</b>	Vivo (0)	Muerto (1)
Fecha de egreso:		
<b>Notas:</b>		