



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR.
EDUARDO LICEAGA”**

**NIVELES DE INTERLEUCINA 6 (IL-6) Y OTROS
MARCADORES INFLAMATORIOS COMO PREDICTORES
DE GRAVEDAD EN PACIENTES INFECTADOS CON
SARS-COV2 (COVID-19).**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

DR. MUÑOZ MIRANDA OMAR

TUTOR DE TESIS:

DR. HERNÁNDEZ SOLÍS ALEJANDRO

CO-TUTOR DE TESIS:

DRA. SÁNCHEZ RUIZ BIBIANA PATRICIA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. CASILLAS SUÁREZ CATALINA

DRA. PAREDES GUTIERREZ EDITH

DRA. ESCOBEDO JAIMES LAURA ELENA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2021.



Dr. EDUARDO LICEAGA



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.

Contenido

ANTECEDENTES	4
Introducción.	4
Etiología y fisiopatogenia.	4
Epidemiología.	5
Cuadro clínico.	6
Características de laboratorio y gabinete.	7
Interleucina 6 (IL-6), tormenta de citocinas y SARS-COV2.	8
Escalas OMS, SOFA y CALL SCORE en COVID-19.	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA	14
Tipo y diseño de estudio.	14
Población.	14
Grupos de estudio:	14
Tamaño de la muestra.	15
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.	15
Criterios de inclusión:	15
Criterios de exclusión:	15
Criterios de eliminación:	15
Definición de las variables.	16
Procedimiento.	18
Flujograma:	19
Análisis estadístico.	20
RESULTADOS	21
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	27
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.	28
RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.	29
RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS).	29
Recursos humanos:	29
Recursos materiales:	29

Recursos financieros:	29
RECURSOS NECESARIOS	29
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	31
REFERENCIAS	32
BIBLIOGRAFÍA	33

Niveles de Interleucina 6 (IL-6) y otros marcadores inflamatorios como predictores de gravedad en pacientes infectados con SARS-COV-2 (COVID-19).

ANTECEDENTES

Introducción.

Al orden *Nidovirales* pertenece una familia identificada desde 1932, conocida como *Coronaviridae*. De esta familia surgen dos subfamilias: *Orthocoronavirinae* y *Torovirinae*. Los análisis serológicos, genéticos y bioinformáticos dividen a la subfamilia *Orthocoronavirinae* en cuatro géneros: alfa-coronavirus, beta-coronavirus, gamma-coronavirus y delta-coronavirus. Los coronavirus (COV) alfa, beta y gamma afectan en su mayoría a animales mamíferos, aunque se sabe que pueden cruzar entre especies, pues ya han sido descritas infecciones en el humano que se manifiestan como resfriado común, o presentaciones como enteropatías, hepatopatías y síndromes neurológicos. Sin embargo, desde 2002 ha surgido un interés especial por los COVS, ya que han sido responsables de epidemias letales como las asociadas al Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS, 2002), el Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS, 2012) y recientemente una cepa es la responsable de la pandemia denominada COVID-19, por sus siglas en inglés “enfermedad por coronavirus 2019”. La secuencia identificada correspondía con un beta-coronavirus, que más tarde sería llamado SARS-COV2.

En diciembre de 2019, en la provincia de Hubei, Wuhan, China, se identificaron casos de neumonía de etiología desconocida. Los estudios epidemiológicos mostraron que la mayoría de los pacientes habían estado en el mercado de mariscos del sur de China. Con los antecedentes del SARS, los evaluaron en búsqueda de un coronavirus, y encontraron a la nueva cepa SARS-COV2. El COVID-19 fue declarado como pandemia el 11 de marzo de 2020.

Etiología y fisiopatogenia.

Este nuevo virus, con un diámetro de 60 a 140 nm, de forma esférica, picos de aproximadamente 9 a 12 nm en la membrana del virus que le confieren la característica más destacada de los coronavirus y que han generado el nombre de este grupo, de apariencia de corona solar y viriones esféricos de 125 nm de diámetro.(1)(2)(3) Como el resto de los coronavirus, SARS-CoV-2 contiene cuatro proteínas estructurales principales, las cuales son: las proteínas espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N).(2) La proteína S es una glucoproteína que media la unión al receptor del huésped.2 La proteína M es la proteína estructural más abundante, tiene tres dominios transmembranales y se

crea que le da forma al virión. Estudios recientes refieren que las proteínas M pueden adoptar dos conformaciones diferentes, lo que les permite unirse a la nucleocápside.(2) La proteína E, de igual manera, una proteína transmembrana, se encuentra en pequeñas cantidades dentro del virión. Tiene actividad de canal iónico que facilita el ensamblaje y la liberación del virus, lo cual es importante para la patogénesis de la enfermedad.2 Por último, la proteína N es la única proteína presente en la nucleocápside, se compone de dos dominios separados, ambos capaces de unirse al ARN in vitro; sin embargo, cada dominio utiliza diferentes mecanismos para unirse al ARN. Se cree que para la adecuada unión se requiere la contribución de ambos dominios y se ha sugerido que la fosforilación de la proteína N desencadena un cambio estructural que mejora la afinidad por el ARN viral en vez del ARN no viral. A su vez, se piensa que la proteína N, en conjunto con la proteína M, interacciona para empaquetar el genoma encapsulado en partículas virales.(2) Una quinta proteína estructural, la hemaglutinina-esterasa, presente en un subconjunto de β -coronavirus, permite la unión de las glucoproteínas de superficie. Se piensa que mejora la entrada hacia las células mediadas por la proteína S, y la propagación del virus a través de la mucosa.(2)

La secuencia genética del SARS-CoV2 es $\geq 70\%$ similar a la del SARS-CoV, y el SARS-CoV-2 es capaz de usar el mismo receptor de entrada celular que el SARS-CoV para infectar a los humanos, siendo este la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). El pico de SARS-CoV-2 se une a la ACE2 humana con una afinidad aproximadamente 10-20 veces mayor que el pico de SARS-CoV, lo que facilita la propagación de humano a humano.

Sin embargo, el reconocimiento del receptor no es el único determinante de la especificidad de la especie. Inmediatamente después de unirse a su receptor, el SARS-CoV2 ingresa a las células huésped donde encuentran la respuesta inmune innata. Para infectar productivamente al nuevo huésped, el SARS-CoV2 debe ser capaz de inhibir o evadir la señalización inmune innata del huésped. Sin embargo, se desconoce en gran medida cómo SARS-CoV2 logra evadir la respuesta inmune y conducir la patogénesis.

Al ingresar a las células epiteliales alveolares, el SARS-CoV2 responde rápidamente y desencadena una fuerte respuesta inmune, lo que resulta en una tormenta de citoquinas y daño al tejido pulmonar. Los síndromes de tormenta de citoquinas, también conocidos como hipercitoquinemia, son un grupo de trastornos caracterizados por la producción incontrolada de citocinas proinflamatorias y son causas importantes del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica múltiple.

Epidemiología.

En México el primer caso reportado fue un hombre de 35 años de edad con antecedentes de haber viajado a Italia, país que presentó altos niveles de contagio después de China. Fue atendido en el Instituto Nacional de Enfermedades

Respiratorias en el Ciudad de México.⁵ Actualmente, según los datos del Gobierno de la Ciudad de México, hasta el 29 de octubre de 2021 se ha reportado un total de 3,798,286 casos confirmados, además de 4,018,472 casos positivos estimados, la mayoría hombres de 25-29 años de edad. De igual manera, se reportó que 27,542 casos activos, reportándose como las comorbilidades más frecuentes: hipertensión arterial sistémica 14.45%, obesidad 12.21%, diabetes mellitus 11.16% y tabaquismo 6.62%. Lamentablemente, la cifra total de personal que ha perdido la vida a causa de la enfermedad COVID-19 es de 287,631 hasta el momento.⁽⁴⁾

El SARS-CoV2 puede transmitirse entre humanos a través de gotitas respiratorias. En particular, el tracto respiratorio probablemente no sea la única vía de transmisión. El contacto cercano también es una fuente de transmisión del SARS-CoV2, puesto que puede transmitirse a través del contacto directo o indirecto con las membranas mucosas de los ojos, la boca o la nariz. También existe la posibilidad de transmisión de aerosol en un ambiente relativamente cerrado con exposición continua a altas concentraciones de aerosol.

Se cree que la transmisión de persona a persona ocurre entre contactos cercanos principalmente a través de gotitas respiratorias producidas cuando una persona infectada tose o estornuda. Los fómites pueden ser una gran fuente de transmisión, ya que se ha encontrado que el SARS-CoV2 persiste en superficies de hasta 96 horas.

El período medio de incubación del SARS-CoV-2 se estima en 3–7 días (rango, 2–14 días), lo que indica un largo período de transmisión. Se estima que la latencia del SARS-CoV2 es consistente con la de otros COV humanos conocidos. Además, se ha informado que los pacientes asintomáticos con COVID-19 durante su período de incubación pueden transmitir eficazmente el SARS-CoV2.

Cuadro clínico.

Los síntomas de la infección COVID-19 aparecen después de un período de incubación de aproximadamente 5.2 días.⁽⁵⁾ El período desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta la muerte varió de 6 a 41 días con una mediana de 14 días. El período de tiempo medio en días desde el comienzo de los síntomas, hasta la disnea es de 5 días, hasta la hospitalización es de 7 días y hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es de 8 días. Este período depende de la edad del paciente y del estado de su sistema inmunitario al momento de la infección.⁽⁶⁾

Los síntomas comunes al inicio de la enfermedad por COVID-19 son fiebre (85-90%), artralgias y mialgias (10-15%), tos no productiva (65-70%), congestión nasal (<10%), odinofagia (10-15%), astenia, adinamia (35-40%).⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁶⁾ Algunas personas han experimentado anosmia o ageusia, mientras que otros síntomas incluyen producción de esputo (30-35%), cefalea (10-15%), escalofrío (10-12%), hemoptisis, náusea, vómito, diarrea (<5 %), disnea (15-20%), dolor torácico de tipo pleurítico, palpitaciones y sensación de opresión torácica.⁽⁷⁾⁽⁶⁾

La gravedad de los síntomas de COVID-19 puede variar desde una enfermedad muy leve a grave con un perfil clínico; sin síntomas en 30%, síntomas leves / moderados en 55%, síntomas graves en 10% y síntomas críticos en 5% de los casos.(6) Los pacientes con cuadros severos a menudo tienen disnea y/o hipoxemia 1 semana después del inicio, después de lo cual se desarrollan rápidamente un shock séptico, SDRA, acidosis metabólica y alteraciones de la coagulación. Es de destacar que los pacientes graves y críticos también pueden presentarse solo con fiebre, o incluso sin ella, y los pacientes leves solo muestran fiebre de manera intermitente, fatiga leve y sin neumonía.(9)(6)

Características de laboratorio y gabinete.

Entre los pacientes con COVID-19, las anormalidades de laboratorio comunes incluyen linfopenia, alargamiento del tiempo de protrombina y lactato deshidrogenasa elevado. Algunos pacientes tienen niveles elevados de aspartato aminotransferasa, creatina quinasa, creatinina y proteína C reactiva. La mayoría de los pacientes han mostrado niveles normales de procalcitonina sérica. Los pacientes con COVID-19 tienen un alto nivel de IL1, IFN, IP10 y MCP1 las cuáles se caracterizan por ser citocinas pro-inflamatorias.

Las variables que están asociadas significativamente con la gravedad de COVID-19 fueron linfopenia (particularmente ante un recuento de linfocitos <1000), presencia de fiebre persistente, aumento de creatinina, niveles altos de procalcitonina, dímero D, LDH, tiempo de protrombina, ALT/AST y CPK-MB. El recuento de glóbulos blancos y plaquetas suele ser normal o bajo.

La radiografía de tórax suele ser la modalidad de imagen de primera línea utilizada para pacientes con sospecha de COVID-19, puede ser normal en la enfermedad temprana o leve, anormal en el 69% de los casos en el momento del ingreso, y el 80% muestra anormalidades durante la hospitalización. Las anormalidades más comunes son la presencia de opacidades difusas mal delimitadas, imágenes de consolidación u opacidades en vidrio deslustrado con una distribución bilateral, periférica y de predominio en regiones inferiores de los campos pulmonares.

Las presentaciones típicas en imágenes tomográficas del tórax en pacientes con COVID-19 incluyen la presencia de opacidad en vidrio deslustrado en el parénquima pulmonar, imagen de consolidación, así como la presencia de imágenes nodulares, todas con una distribución difusa, bilateral, a veces con una morfología redondeada y una distribución pulmonar periférica a nivel sub-pleural. En el curso temprano de la enfermedad, las imágenes del tórax muestran múltiples pequeños matices irregulares y cambios intersticiales, que son evidentes en la periferia pulmonar.

Se observa una progresión de las imágenes pulmonares por tomografía a los 10 días del inicio de los síntomas. La tomografía computarizada ha demostrado su utilidad para determinar la gravedad de la enfermedad mediante la cuantificación del porcentaje de afectación pulmonar, así como el tipo de lesión que se visualiza.

Interleucina 6 (IL-6), tormenta de citocinas y SARS-COV2.

El concepto de síndrome de tormenta de citocinas (CSS) relacionado con COVID-19 (COVID-CSS) surgió tempranamente en la pandemia por SARs-COV2 para explicar por qué algunos pacientes expuestos a este virus se enferman críticamente con síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia orgánica y muerte. Un estudio seminal en Wuhan, China, informó concentraciones séricas más altas de citocinas inflamatorias en pacientes que requieren cuidados intensivos en comparación con aquellos con una enfermedad más leve, diversos autores postularon que la “tormenta de citocinas” se asoció con la gravedad de la enfermedad. La hipercitocinemia en COVID-19 inicialmente invitó a comparaciones con otras infecciones virales respiratorias que causan una respuesta inmune desregulada, a saber, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). La propuesta de que la hipercitocinemia es patológica en algunos pacientes con COVID-19 catalizó numerosos ensayos clínicos de terapia inmunomoduladora e inhibidora de citocinas. Existen críticos del concepto “tormenta de citocinas” en COVID-19, afirmando que esta “tormenta” no tiene definición y que no hay evidencia de que los pacientes con COVID-19 desarrollen una tormenta de citocinas. De hecho, los expertos definen el síndrome de tormenta de citocinas como un fenotipo clínico de: Desregulación inmune caracterizada por la activación perpetua de linfocitos y macrófagos resultado en la secreción de grandes cantidades de citocinas que conduce a una inflamación sistémica e insuficiencia orgánica con una alta mortalidad. Muchas infecciones virales, bacterianas y parasitarias pueden causar CSS. Estudios inmunológicos han establecido que algunos pacientes con COVID-19 grave cumplen criterios generales para el síndrome de tormenta de citocinas de una manera que es única de otros CSS infecciosos.

Un estudio comparativo en pacientes con COVID-19 moderado *versus* severo demostró distintas “fallas inmunológicas” en aquellos con enfermedad severa: Los pacientes con enfermedad moderada (pacientes ingresados en el hospital que sobrevivieron y no requirieron ingreso en la UCI) tenían baja expresión de citocinas inflamatorias y factores de crecimiento reparadores tisulares aumentados (factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento del endotelio vascular. Por el contrario, los pacientes con enfermedad grave (los que fallecieron o requirieron ingreso en la UCI) tenían citocinas proinflamatorias muy elevadas, incluidas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-18 y TNF- α . En comparación con otros virus respiratorios como el SARS-COV1, MERS-COV, el virus parainfluenza y el virus sincitial respiratorio, la respuesta hiperinflamatoria en el SARS-COV2 está singularmente desequilibrada, acompañada de niveles bajos de IFN-I y III con una expresión muy alta de quimiocinas y citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6) y linfopenia grave, lo que da como resultado un estado de “defensa antiviral innata baja y proinflamatoria alta”. Aunque todavía no existen criterios de diagnóstico estándar para COVID-CSS, el término se usa generalmente para denotar el subconjunto de pacientes que demuestran una activación inmune excesiva caracterizada por marcadores inflamatorios marcadamente elevados como la proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL -6) y ferritina, así como

linfopenia. La medición clínica de IL-6 no está ampliamente disponible en la actualidad, pero es un ensayo relativamente simple y económico de implementar para muchos laboratorios clínicos. Recientemente, al menos dos grandes estudios han demostrado que la IL-6 sérica es superior a la PCR, la ferritina, las enzimas hepáticas y otros marcadores clínicos simples de laboratorio para predecir resultados clínicos como insuficiencia respiratoria y muerte, con un límite óptimo de 80 y 86 pg/ml, respectivamente. En conjunto, estos datos implican que un umbral de IL-6 \geq 80 pg/mL tiene valor pronóstico en las definiciones futuras de COVID-CSS.

La tormenta de citocinas facilita la permeabilidad vascular y la extravasación de líquido, participando de manera activa en la fisiopatología de la hipotensión arterial, lo que genera la hipótesis de que un proceso viral origina desregulación inmunológica, ocasionando insuficiencia orgánica, dando como resultado el concepto actual de sepsis, solo que en este caso la fuente es un virus (sepsis viral).

La sepsis es por definición un fenómeno de disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una respuesta desregulada del organismo a una infección, protagonizada por un microorganismo que invade al huésped, generando descontrol inflamatorio que, de perpetuarse, genera lesión a órganos distantes, como los pulmones, el corazón y los riñones, entre otros. No se requiere invasión sistémica por parte de estos agentes para generar sepsis, incluso ésta puede ser desencadenada desde un sitio anatómico localizado o incluso por la acción de diversas sustancias, partículas o fragmentos de microorganismos, predominantemente bacterias grampositivas o gramnegativas. Aun cuando la definición de sepsis no excluye las causas virales, el concepto de sepsis viral no es de uso común en áreas médicas, que primordialmente suelen asociar el término con un foco bacteriano. No existe de momento un consenso internacional para la definición y uso de este diagnóstico; sin embargo, debido a las condiciones fisiopatológicas que provoca la infección de un agente viral como SARS-CoV-2, influenza, entre otros, bien podría concluirse que se trata de un estado inflamatorio sistémico desencadenado por una infección viral.

Por tanto, el concepto de sepsis viral podría definirse tomando en cuenta la definición del tercer consenso de sepsis, como: infección viral que genera una respuesta inflamatoria desregulada acompañada de insuficiencia orgánica (aumento en la escala SOFA de 2 o más puntos). En el momento actual, con un alto número de casos de infección por SARS-CoV-2 y aumento del número de confirmaciones virales por laboratorio, permitiría mayor cantidad de casos que cumplan esta definición.

Escalas OMS, SOFA y CALL SCORE en COVID-19.

Se ha demostrado que la edad, las comorbilidades, la linfopenia, la ferritina sérica, los niveles de dímero D, concentración del péptido natriurético cerebral (BNP), los subconjuntos de troponina I cardíaca, LDH, nivel de bilirrubina total y concentración de creatinina se asocian con un pronóstico precario y un aumento de la

mortalidad. Guan y col. describieron las características clínicas de 1099 pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio de 552 hospitales hasta el 29 de enero de 2020. Se observó linfopenia en el 82,1% de los pacientes. La saturación de oxígeno, la frecuencia respiratoria, el recuento de leucocitos/linfocitos en sangre y las manifestaciones de la radiografía/tomografía de tórax predijeron resultados clínicos desfavorables. El aumento de la edad y las comorbilidades se asociaron con una enfermedad más grave. Los casos graves tenían anomalías de laboratorio más prominentes (es decir, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, niveles elevados de proteína C reactiva) en comparación con los casos no graves.

De estos múltiples datos se han derivado sistemas de puntuación, particularmente el sistema de puntuación de factores de riesgo (CALL) basado en la edad de los pacientes, las comorbilidades, el recuento de linfocitos y la LDH sérica ayuda a identificar a un grupo de pacientes con bajo riesgo de progresión de la enfermedad, clasificándose en 3 niveles de riesgo de acuerdo con sus probabilidades de progresión de la neumonía COVID19: puntuaciones de 4-6 (clase A – bajo riesgo con probabilidad de progresión < 10%), de 7-9 puntos (clase B - riesgo intermedio con probabilidad de progresión del 10-40%) y de 10-13 puntos (clase C- alto riesgo con probabilidad de progresión > 50%). Más del 96% de los sujetos con puntuaciones CALL de 4 a 6 puntos no progresarán a una enfermedad grave; estos pacientes podrían tratarse de forma segura en hospitales periféricos. Por otro lado, algunos pacientes menores de 60 años sin comorbilidades podrían beneficiarse de un traslado temprano a centros terciarios si tuvieran LDH marcadamente elevada y linfopenia severa (≥ 7 puntos).

El grupo de trabajo de la OMS sobre caracterización clínica y tratamiento de la infección por COVID-19 en junio de 2020 propuso una escala de calificación, la escala de progresión clínica de la OMS, que mide la enfermedad del paciente mediante el seguimiento a través del sistema de atención médica. La escala de progresión clínica de la OMS incorpora varias características explícitas que son ventajosas para su uso en una epidemia de enfermedades infecciosas emergentes. La escala proporciona una medida de la gravedad de la enfermedad en un rango de 0 (no infectado) a 10 (deceso) con elementos de datos que se pueden obtener rápidamente de los registros clínicos. Este espectro, desde la ausencia de infección hasta la muerte, permite que la escala se utilice en un amplio rango de estudios. La ausencia clínica y virológica de infección sugiere una cura para los pacientes que están inicialmente infectados o sugiere un diagnóstico erróneo para las personas incluidas en un ensayo. La Escala de progresión clínica de la OMS también puede funcionar como criterio de entrada para los pacientes en un ensayo de vacunación. En el otro extremo del espectro de gravedad, la escala reconoce que la ventilación mecánica proporciona un apoyo que incrementa la supervivencia, aunque esa probabilidad se ve afectada tanto por la gravedad de la insuficiencia respiratoria como por el desarrollo de disfunción orgánica. Diversas escalas como las que se mencionaron, permiten la utilización eficiente de los recursos médicos y aumentar el efecto terapéutico y reducir la mortalidad de COVID-19.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento no se ha registrado evidencia suficiente que relacione directamente el nivel de interleucina 6 (IL-6) con la gravedad de la enfermedad por SARS-COV2, siendo incluidos otros marcadores inflamatorios como lo son ferritina, procalcitonina, BNP y dímero D, además de las escalas OMS, SOFA y CALL score para determinar, principalmente, si IL-6 tiene relevancia como predictor de gravedad en esta enfermedad.

Por lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿El nivel de interleucina 6 (IL-6) predice la gravedad de la infección debida a SARS-COV2?

JUSTIFICACIÓN

Es de importancia investigar sobre nuevos marcadores inflamatorios que permitan no solo determinar la gravedad de la enfermedad al momento de su medición, sino que además, nos permitan determinar el riesgo de progresión de esta enfermedad en sujetos en los cuales este marcador se encuentre elevado desde su ingreso.

La mayoría de los pacientes infectados con SARS-COV2 presentan síntomas leves o moderados y solo un bajo porcentaje desarrolla síntomas graves. Aún no está claro si la falla orgánica, la coagulación intravascular diseminada y la linfopenia que se observan en estos pacientes se deben a que el virus infecta y daña otros tipos celulares, además de las células endoteliales del tracto respiratorio, o si se deben a los efectos sistémicos de las citocinas pro-inflamatorias, como ocurre durante la sepsis.

Los resultados obtenidos podrían justificar la medición del perfil de esta citocina en los pacientes infectados con SARS-COV2 con el objetivo de la identificación temprana de los pacientes con mayor riesgo de severidad de la enfermedad, permitiendo un manejo más dirigido a prevención de la progresión.

HIPÓTESIS

Los pacientes en los que se cuantifique mayor concentración sérica de interleucina 6 podrían tener una mayor severidad del cuadro de infección por SARS-COV2 con una mayor progresión de la enfermedad, existiendo además relación con otros marcadores inflamatorios como lo son procalcitonina, dímero D y ferritina, además de existir relación entre de estos resultados con una mayor severidad medida mediante escalas validadas como la perteneciente a la OMS, SOFA y CALL score.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Correlacionar la gravedad de la enfermedad por SARS-COV2 con el perfil sérico de interleucina 6 y otros marcadores inflamatorios, dímero D, ferritina, procalcitonina y BNP, en sujetos hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital General de México.

Objetivos específicos:

- Obtener los datos demográficos de los pacientes que cursaron en enfermedad confirmada por SARS-COV2 en el servicio de Neumología del Hospital General de México en el periodo de junio a noviembre de 2020.
- Analizar los exámenes de laboratorio y gabinete de los pacientes que cursaron con enfermedad por SARS-COV2 en el servicio de Neumología.
- Estratificar mediante las escalas de OMS, SOFA y CALL score a los pacientes que cursaron en enfermedad por SARS-COV2 en el servicio de Neumología del Hospital General de México.
- Determinar el perfil de IL-6 y otros marcadores inflamatorios, dímero D, ferritina y procalcitonina, determinando su relación con la gravedad de la infección por SARS-COV2.
- Analizar con ANOVA y la prueba de Kruskal-Wallis los valores de las variables dadas posteriormente ajustados por Test de Dunn.
- Demostrar a través de la correlación de matriz de Spearman las asociaciones entre las variables.
- Analizar con la prueba U de Mann Whitney la relación existente entre los niveles de interleucina 6 (IL-6) y la severidad así como desenlace de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio.

-Es un estudio de diseño retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico debido a que se utiliza la base de datos del protocolo “Determinación de citocinas séricas en pacientes infectados con SARS-COV2 (COVID-19)”, con clave de registro: DI/20/503/04/44 ante el comité de Investigación, Bioética y Bioseguridad del Hospital General de México con clave de aprobación ante el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT): 313339.

Población.

-Pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital General de México con PCR positiva para SARS-COV2 durante el periodo de junio a noviembre de 2020.

Grupos de estudio:

1.- Pacientes hospitalizados con infección respiratoria moderada debida a SARS-COV2 definido por presencia de síntomas respiratorios como tos, sin disnea, con evidencia de neumonía mediante clínica y por gabinete (radiografía y/o tomografía de tórax), así como mialgias, artralgias, fiebre (temperatura corporal a nivel axilar >38.3°C), anosmia, disgeusia, con SpO2 >94% con prueba confirmatoria positiva para SARs-COV2, atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México en el periodo de junio-octubre de 2020.

2.- Pacientes hospitalizados con infección grave debida a SARs-COV2 definido por la presencia de síntomas respiratorios como tos, con disnea, con evidencia de neumonía mediante clínica y por gabinete (radiografía y/o tomografía de tórax), así como mialgias, artralgias, fiebre (temperatura corporal a nivel axilar >38.3°C), anosmia, disgeusia, con SpO2 >93% pero con requerimiento de oxígeno suplementario, sin presencia al momento de la evaluación de datos de dificultad respiratoria, con frecuencia respiratoria menor a 30 respiraciones por minuto, con prueba confirmatoria positiva para SARs-COV2, atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México en el periodo de junio-octubre de 2020.

3.- Pacientes con infección crítica por SARS-COV2 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos respiratorios definida por la presencia de síntomas respiratorios como tos, disnea, con evidencia de neumonía mediante clínica y por gabinete (radiografía y/o tomografía de tórax), así como fiebre (temperatura corporal a nivel axilar >38.3°C), con presencia de datos de dificultad respiratoria como frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto así como uso de musculatura accesoria de la ventilación, con requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea, con prueba confirmatoria positiva para SARs-COV2, atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México en el periodo de junio-octubre de 2020.

Tamaño de la muestra.

El tamaño de la muestra se estimó mediante el método de ANOVA de efectos fijos de una sola vía, con un tamaño del efecto F de 0.36, un intervalo de confianza de 95%, poder estadístico de 80% con 3 grupos, bajo estas características el tamaño del efecto es 78. El software estadístico utilizado es el GPOWER 3.1.9.2.

- Pacientes con infección moderada de SARS-COV2 atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México (n=27).
- Pacientes hospitalizados con infección grave de SARS-COV2 atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México (n=27).
- Pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos con infección crítica de SARS-COV2 atendidos en el servicio de Neumología del Hospital General de México (n=26).
- Total de pacientes analizados 80.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes diagnosticados con enfermedad moderada, severa y crítica por SARS-COV2 en el servicio de Neumología del Hospital General de México en el periodo de junio a noviembre de 2020.
- Pacientes que cuenten con prueba confirmatoria mediante PCR para SARS-COV2.
- Rango de edad mínimo de 18 años (unidad de Neumología adultos) sin límite superior de edad.

Criterios de exclusión:

- Paciente con edad menor a 18 años.
- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica.
- No se incluyeron expedientes de personas embarazadas, pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, autoinmunidad o personas en tratamiento con inmunosupresores o sometidas a cirugía en un período menor a 3 meses.

Criterios de eliminación:

- No aplica por ser un tipo de estudio retrospectivo.

Definición de las variables.

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Codificación
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	Cuantitativa	Años	30 a 70
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Cualitativa	Masculino/Femenino	0: masculino 1: femenino
Severidad	Gravedad de la infección por SARS-COV2 acorde a variables clínicas	Nominal	moderado/severo/crítico	0: moderado 1: severo 2: crítico
Interleucina 6 (IL-6)	Concentración en suero de citocina	Continua	Pg/mL	No aplica
Leucocitos	Recuento leucocitario total en biometría hemática	Continua	X10e3/uL	No aplica
Neutrófilos	Recuento de neutrófilos totales en biometría hemática	Continua	X10e3/uL	No aplica
Linfocitos	Recuento de linfocitos totales en biometría hemática	Continua	X10e3/uL	No aplica
Relación neutrófilos/linfocitos	Relación entre el número absoluto de neutrófilos entre linfocitos totales en biometría hemática	Continua	X10e3/uL	No aplica
Plaquetas	Recuento plaquetario total en biometría hemática	Discontinua	X10e3/uL	No aplica
Urea	Medición de cifra de urea en química sanguínea	Continua	mg/dL	No aplica
Bilirrubina total	Medición bilirrubina total en química sanguínea	Continua	mg/dL	No aplica
Deshidrogenasa Láctica (DHL)	Medición de DHL en química sanguínea	Discontinua	UI/L	No aplica
Proteína C reactiva (PCR)	Cuantificación de PCR en suero	Discontinua	mg/L	No aplica

Procalcitonina	Medición de Procalcitonina en suero	Discontinua	ng/ml	No aplica
Fibrinógeno	Medición de fibrinógeno en plasma	Discontinua	Mg/dL	No aplica
Dímero D	Medición de Dímero D en plasma	Discontinua	Ug/L	No aplica
Ferritina	Medición de ferritina en plasma	Continua	Ng/ml	No aplica
Péptido Natriurético Cerebral (BNP)	Medición de BNP en suero o sangre total	Discontinua	Pg/mL	No aplica
Saturación Parcial de Oxígeno (SpO2)	Medición de SpO2 a nivel gasométrico de muestras arterial	Discontinua	%	No aplica
SOFA score	Sistema de evaluación de la aparición y evolución de Fallo multiorgánico en enfermos críticos	Discontinua	Números enteros	No aplica
Mortalidad	Porcentaje de mortalidad asociado al puntaje de SOFA	Discontinua	%	No aplica
Escala de gravedad OMS	Puntaje de severidad acorde a la escala OMS	Discontinua	Números enteros	No aplica
Sobreinfección bacteriana	Determinación de sobreinfección bacteriana por clínica, radiología, bioquímica o por aislamiento microbiológico en cultivo	Nominal	Ninguna/clínica/radiológica/bioquímica/aislamiento microbiológico	0: no 1: Clínica 2: Radiológica 3: Bioquímica 4: Aislamiento microbiológico
Días de estancia en UCI	Días completos de estancia en unidad de cuidados intensivos	Discontinua	Días enteros	No aplica

Procedimiento.

Se recabaron los expedientes de todos los pacientes incluidos en la base de datos del protocolo del que deriva este trabajo para la obtención del género de cada paciente, presencia o no de comorbilidades, edad, número de expediente así como recabar el resultado de la prueba confirmatoria para SARS-COV2.

Con el nombre y número de expediente se realizó además una búsqueda y revisión de los estudios de laboratorio que permitió obtener el resultado de los diversos marcadores inflamatorios que se analizó (dímero D, procalcitonina, ferritina) así como de los resultados de exámenes de laboratorio necesarios para la estratificación de la gravedad mediante las diversas escalas SOFA y CALL score (recuento de linfocitos, DHL, pO₂/FiO₂ en gasometría arterial, creatinina, bilirrubina total, recuento plaquetario) así como de radiografía de tórax y/o estudios tomográficos de cada paciente, con el posterior vaciado de todos los datos obtenidos en una base de datos complementaria. Dichos estudios y resultados se revisaron en el sistema electrónico perteneciente al Hospital General de México para su análisis

Se describe además el procedimiento para la obtención de las muestras y la determinación del perfil de citocinas del protocolo “Determinación de citocinas séricas en pacientes infectados con SARS-COV2 (COVID-19)”, con clave de registro: DI/20/503/04/44 ante el comité de Investigación, Bioética y Bioseguridad del Hospital General de México y con clave de aprobación ante el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT): 313339, del cual se deriva este trabajo:

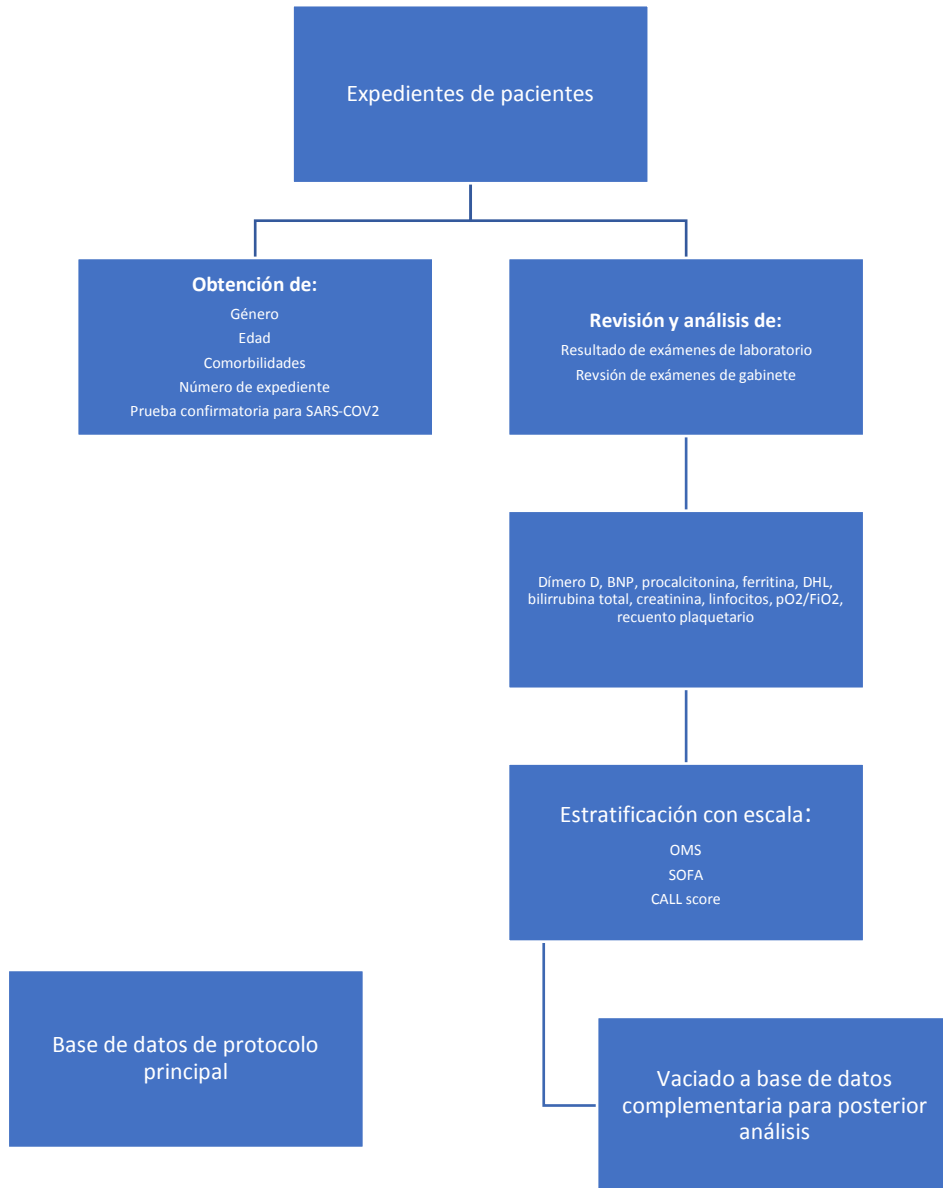
Previa firma de consentimiento informado se procedió a obtener una muestra de sangre de los sujetos seleccionados, se extrajeron 6 ml de sangre periférica por punción venosa, en un tubo de extracción de suero (BD vacutainer tapa amarilla). Para el procesamiento de la muestra de sangre y obtención del suero la sangre se dejó coagular durante 30-45 minutos previo al proceso de centrifugación. La sangre fue centrifugada a 1000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El suero recuperado se resguardó a -70 grados Celsius en alicuotas dentro de tubos para microcentrifuga hasta su uso.

El suero se utilizó para la evaluación del perfil de citocinas empleando inmunoensayo basado en la técnica de ELISA tipo sándwich, combinado con citometría de flujo. Se utilizaron dos kits de Legend Plex (BioLegend):

- 1) Human anti-virus response, que permite la cuantificación de las siguientes citocinas: IL-1B, IL-6, TNF-A, IP-10, IFN-L1, IL-8, IL12p70, IFN-A2, IFN-L2/3, GM-CSF, IFN-B, IL-10, IFN- G.
- 2) Human CD8/NK, que evalúa las siguientes moléculas: IL-2, IL-4, IL-10, IL-6, IL-17A, TNF-A, sFas, sFasL, IFN-G, granzima A, granzima B, perforina, granulosisina.

La adquisición de los datos obtenidos se hizo en el citómetro de flujo FACSAria III (BD Biosciences) y los datos fueron analizados con el programa FlowJo (TreeStar), siguiendo lo recomendado por el manual de Legend Plex.

Flujograma:



Análisis estadístico.

Se realizó un análisis de los datos clínicos y demográficos de los pacientes incluidos en la base de datos complementaria, se presenta la estadística descriptiva. El análisis de IL-6 entre los pacientes con infección moderada, con infección grave y con infección crítica se realizará por medio de la prueba ANOVA y la prueba de Kruskal-Wallis para posteriormente ajustarlos mediante el Test de Dunn. Se buscarán correlaciones entre los niveles de las citocinas séricas (individuales o en combinaciones) con otros marcadores inflamatorios así como con los escalas de gravedad de la enfermedad junto con el desenlace clínico a través de la correlación de matriz de Spearman así como mediante la prueba U de Mann Whitney para determinar el desenlace clínico.

Los datos fueron analizados con el programa Prism v.6.0 (GraphPad Software).

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron a 80 pacientes con el diagnóstico confirmado de infección por SARS-COV2 a las cuáles se dividió acorde a la gravedad de la enfermedad en el momento de su evaluación, dicha evaluación se llevó acabo con una escala validada por la OMS para medir la severidad de la enfermedad en Leve, Moderada, Severa y Crítica, nuestra muestra incluyo a pacientes con cuadros clasificados mediante esta escala como Moderados, Severos y Críticos (los pacientes clasificados como leves no requieren hospitalización acorde a esta escala).

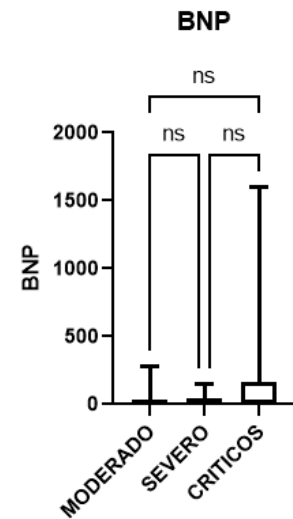
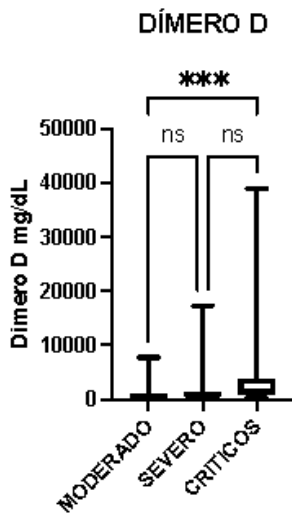
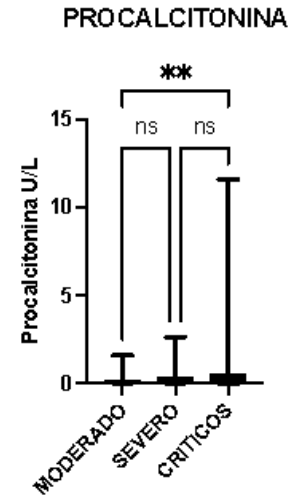
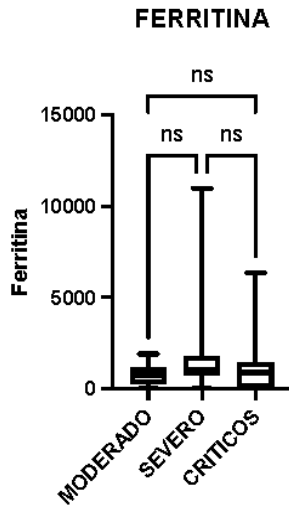
Del total de pacientes incluidos, el 61.25% pertenecen al género masculino y el 38.75% pertenecen al género femenino. Distribución de género y edad por grupo de severidad:

Moderados: 27 (33.75%)	Mujeres: 55.55%	Edad media: 55.8 años
	Hombres: 44.44%	Edad media: 49 años
Severos: 27 (33.75%)	Mujeres: 33.33%	Edad media: 62 años
	Hombres: 66.66%	Edad media: 51.3 años
Críticos: 26 (32.50%)	Mujeres: 26.92%	Edad media: 53.1 años
	Hombres: 73.07%	Edad media: 61.1 años

En cuanto al requerimiento de intubación oro traqueal (IOT), se encontró que ningún paciente con cuadro moderado requirió IOT, dentro del grupo de cuadro severo el 14.88% requirió IOT y dentro del grupo de pacientes con cuadro crítico el 100% de los pacientes requirió IOT.

Del total de nuestra muestra, el desenlace de la enfermedad fue: el 100% de los pacientes clasificados como moderados sobrevivieron, el 22.22% de pacientes clasificados como severos fallecieron y el 84.61% de pacientes clasificados como críticos, fallecieron.

Se realizó un análisis de diferentes biomarcadores inflamatorios en la enfermedad por SARS-COV2 que incluyo: procalcitonina, dímero D (DD) y ferritina. Se realizó un análisis de estos marcadores mediante la prueba de Kruskal-Wallis como prueba no paramétrica para grupos independientes posteriormente ajustados por Test de Dunn, para determinar la presencia de una diferencia estadísticamente significativa con la gravedad de la infección por SARS-COV2 clasificada por la escala de la OMS.

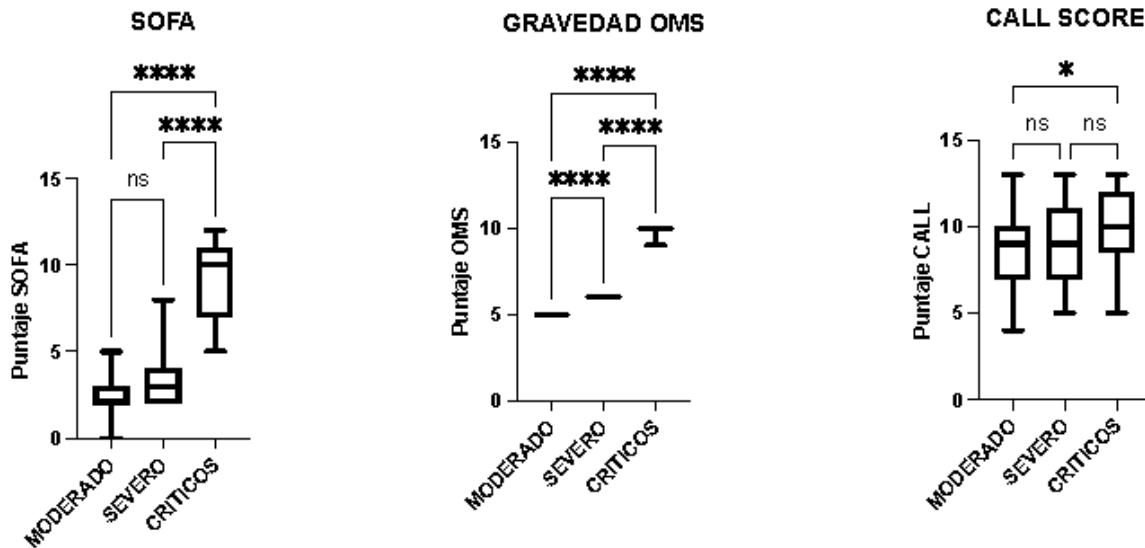


Pacientes con COVID-19

Variable	ANOVA Kruskal-Wallis	TEST DUNN
Ferritina	p=0.0138	Sin diferencia significativa
Procalcitonina	P=0.0025	M vs C p=0.0016
Dímero D	p=0.0004	M vs C=0.0002
BNP	p=0.1950	Sin diferencia significativa

M= moderados; C= críticos.

Se muestra la existencia de diferencia entre cada biomarcador y la severidad del cuadro por SARS-COV2 mediante un diagrama de cajas y bigotes. -ns: No diferencia.

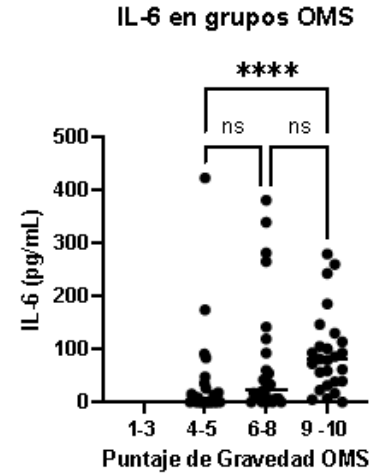
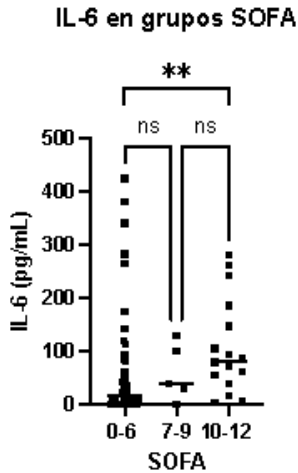


Pacientes con COVID-19

Variable	ANOVA Kruskal-Wallis	TEST DUNN
SOFA	p=0.0001	M vs C p=0.0001 S vs C p=0.0001
CALL SCORE	p=0.0246	M vs C p=0.0195

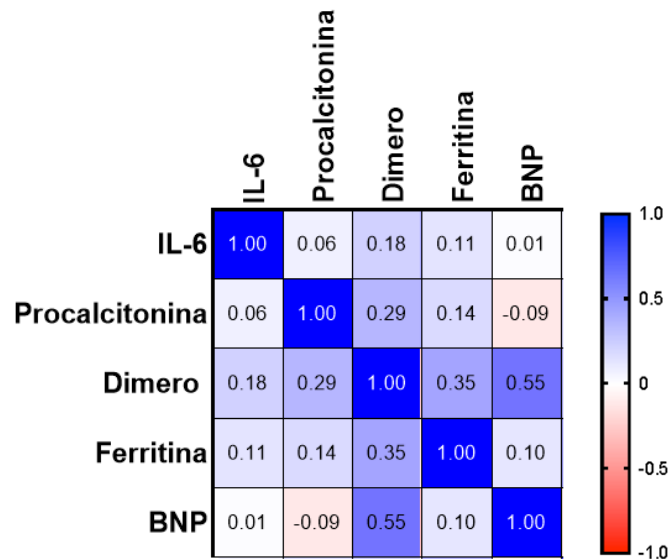
M= moderados; S= severos; C= críticos.

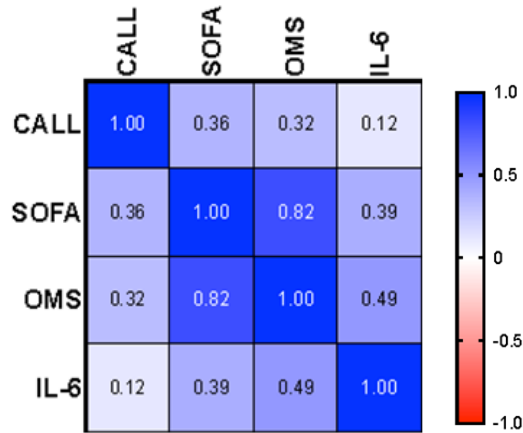
Se observa la diferencia existente entre los pacientes con cuadro por SARS-COV2 moderado y crítico así como severo y crítico en el puntaje SOFA, no así entre los cuadros moderados y severos. La escala de gravedad de la infección por SARS-COV2 de la OMS nos da la determinación de los diferentes grupos. Se muestra la existencia de diferencia entre el cuadro por SARS-COV2 moderado y crítico con puntaje obtenido en CALL score, no así en cuadros moderados y severos ni severos y críticos. Se muestra cada escala y la severidad del cuadro por SARS-COV2 mediante un diagrama de cajas y bigotes. -ns: No diferencia.



Pacientes con COVID-19

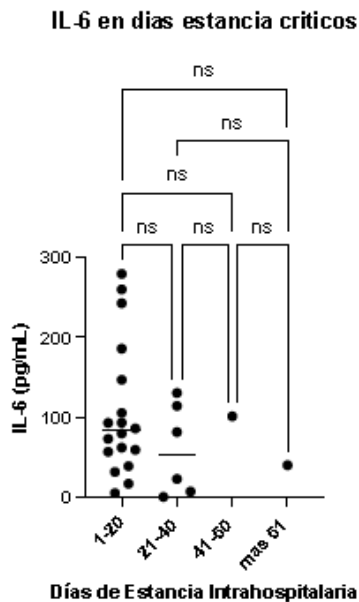
Se realiza además, la diferencia entre el nivel de IL-6 y el puntaje obtenido en la escala SOFA, en donde sí se observa diferencia significativa entre los grupos con puntaje de 0-6 en SOFA y el nivel de esta interleucina, sin embargo, no se observa una diferencia significativa entre los pacientes con mayor puntaje de SOFA. Se muestra también la existencia de una diferencia significativa entre el nivel de interleucina 6 con los pacientes con puntaje OMS de infección por SARS-COV2 entre 4 y 5 (moderado), no así como puntajes menor a 4 (leve) o mayor a 5 (severos y críticos), posteriormente se mostrará la matriz de correlación entre estas escalas e IL-6. -ns: No diferencia.



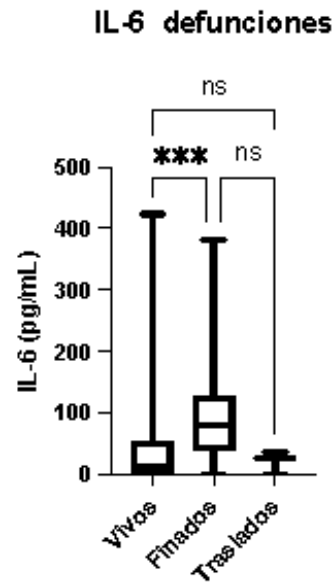
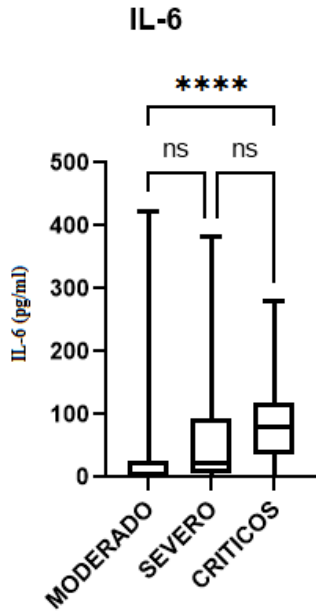


Matriz de correlación de Spearman.

Se muestra la matriz de correlación entre variables entre el puntaje en: CALL score, SOFA, OMS, así como la del nivel de IL-6 los marcadores inflamatorios procalcitonina, dímero D, ferritina y BNP. No se observa correlación entre las diferentes variables con el nivel de interleucina 6 (IL-6).



Se intentó determinar si existía diferencia entre el nivel de interleucina 6 y los días de estancias intrahospitalaria en los pacientes con cuadro crítico, en este gráfico de cajas y bigotes no se encuentra diferencia, aunque, si se observa que los pacientes con mayor nivel de interleucina 6 sérica tuvieron menor estancia intrahospitalaria, lo que podría ser debido al desenlace clínico. -**ns**: No diferencia.



Variable	ANOVA Kruskal-Wallis	TEST DUNN
IL-6	p=0.0001	M vs C p=0.0001

M= moderados; C= críticos.

Diagrama de cajas y bigotes en el que se muestra la existencia de una diferencia significativa entre la concentración sérica de IL-6 y los pacientes con cuadro moderado y severo, no así en el resto de grupos, se muestra además, entre el nivel de interleucina 6 y el desenlace de todos los grupos de pacientes con infección confirmada por SARS-COV2, se deduce que a mayor nivel sérico de IL-6 en el paciente, se podría relacionar con un peor desenlace de la enfermedad, además, al no existir correlación entre las variables, la determinación sérica del nivel de IL-6 en los sujetos con infección por SARS-COV2 podría tener una implicación pronóstica al ser un marcador independiente a las escalas de severidad y de los marcadores inflamatorios analizados.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades (2021)	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Establecimiento y validación de la idea	■	■				
Búsqueda y elaboración del marco teórico		■	■			
Planteamiento del problema, hipótesis y objetivos			■	■		
Diseño del protocolo. Presentación ante comité para su aprobación				■	■	
Procesamiento de los datos				■	■	
Tabulación e interpretación de la información					■	■
Discusión y conclusiones					■	■
Presentación del proyecto						■

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

El presente estudio es de carácter retrospectivo, por lo que requiere de información presente en los expedientes clínicos de los pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-COV2 confirmada hospitalizados en la unidad de Neumología de este hospital, además, se obtendrá información de la base de datos perteneciente al protocolo “Determinación de citocinas séricas en pacientes infectados con SARS-COV2 (COVID-19)”, con clave de registro: DI/20/503/04/44 ante el comité de Investigación, Bioética y Bioseguridad del Hospital General de México y con clave de aprobación ante el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT): 313339, también se realizará una revisión de los resultados de exámenes de laboratorio y gabinete presentes en el sistema electrónico del Hospital General de México. La información obtenida será utilizada para fines académicos y de investigación por lo que cumple con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad de los pacientes incluidos en este estudio.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.

Consideramos este protocolo relevante ya que a pesar de que existe información sobre el perfil de citocinas presente en el curso de esta enfermedad, incluida IL.6, aún no se cuenta con la suficiente evidencia que respalde su cuantificación para predecir progresión de la enfermedad, así como de esta interleucina y su relación con otros marcadores y diversas escalas, existiendo aún información controversial sobre la utilidad de su medición a nivel asistencial.

Se considera podría tener aplicación en el ámbito clínico, en la identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de desenlace fatal en la infección por SARS-COV2 que se atienden en las diversas unidades médicas.

Se espera obtener como resultado un trabajo de tesis así como la generación de nuevo conocimiento científico en apoyo a la práctica médica asistencial de pacientes infectados por SARS-COV2.

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS).

Recursos humanos:

- Investigador principal e investigador asociado quienes cuentan con las capacidades que competen para la revisión de expedientes, recolección de los datos, análisis y registro de exámenes complementarios (laboratorio, estudios microbiológicos y gabinete).

Recursos materiales:

- Material de papelería (hojas blancas, bolígrafos, lápiz, borrador, sacapuntas, clips, tablas de apoyo).

Recursos financieros:

- Se considera que este protocolo no requiere de recursos financieros para su realización.

RECURSOS NECESARIOS

- Expedientes clínicos, computadora con paquetería office Excel y Word, con programa Prism v.6.0 (GraphPad Software) y acceso al sistema de resultados de estudios de laboratorio y gabinete, impresora.

DISCUSIÓN

Se determinaron los niveles séricos de Interleucina 6, además de dímero D, ferritina, procalcitonina y BNP, se analizó su correlación con la gravedad de la enfermedad por SARS-COV2, sin embargo, si bien, se encontró diferencia únicamente entre la concentración de procalcitonina y dímero D en pacientes con enfermedad moderada y crítica, no se encontró diferencia entre cuadros severos y críticos o moderados y severos, por lo que en nuestro trabajo no se consideran de utilidad como marcadores predictores de gravedad, no se encontró correlación entre estos y la concentración de IL-6.

Se realizó además un análisis entre las escalas SOFA y la gravedad de la enfermedad mediante la escala OMS, en donde sí se encontró diferencia entre los pacientes con cuadro moderado y crítico así como con cuadro severo y crítico, no así en cuadros moderados y severos sin embargo, en el análisis de CALL Score únicamente se encontró diferencia entre el cuadro moderado y severo, por lo que consideramos presenta menor rendimiento a comparación de la escala SOFA, sin embargo, tampoco se encontró correlación entre estas escalas y la concentración de IL-6.

Se determinó además la presencia o no de correlación entre el nivel de interleucina 6 con la escala SOFA así como la escala de gravedad de la OMS, encontrando sí diferencia similares entre ambas escalas en pacientes con puntajes 0 a 6 y 10 a 12 de SOFA así como de puntaje considerado como moderado y severo en la escala OMS, sin encontrar nuevamente correlación entre estos valores por lo que lo consideramos que el nivel de interleucina 6 no presenta utilidad en esta muestra como factor predictor de gravedad de la enfermedad. Sin embargo, al observar el desenlace clínico de los pacientes y analizarlo con el nivel de interleucina 6 así como con los días de estancia intrahospitalaria, se encuentra que los pacientes que tenían mayor nivel de interleucina 6 en el momento de su cuantificación a nivel sérico, tuvieron un desenlace fatal, así como menos días de estancia intrahospitalaria, no así en los pacientes en lo que se encontraba una menor cuantificación de esta citocina, además, al no correlacionar con otros marcadores inflamatorios ni escalas que predicen gravedad, podríamos considerar que el nivel sérico de interleucina 6 como podría comportarse como factor pronóstico independiente lo cual abre un nuevo panorama en el entendimiento de esta enfermedad que podría brindar una guía en el manejo de estos pacientes sobre todo a nivel de manejo intensivo temprano y enfocado a la prevención del fallo orgánico que es consecuencia frecuente en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Si bien, no encontramos correlación entre el nivel sérico de interleucina 6 junto con procalcitonina, péptido Natriurético, ferritina y dímero D que nos permita predecir la evolución y con esto la gravedad de la enfermedad producida por SARS-COV2, sí encontramos que el nivel de interleucina 6 sérico, por sí solo, podría tener cierto valor pronóstico, independiente al nivel de estos otros marcadores, así como también independiente al puntaje obtenido en escalas de gravedad de la infección como la escala de gravedad de la OMS, SOFA o CALL Score.

Proponemos que la determinación sérica de interleucina 6 en los pacientes al momento de su ingreso a hospitalización, podría tener utilidad para determinar pronóstico en los pacientes, pudiendo ser de utilidad para valorar el inicio de un soporte ventilatorio de manera temprana, así como valorar el ingreso oportuno del paciente a unidades de cuidados intensivos con el objetivo de poder prevenir la falla orgánica que frecuentemente se presenta en los pacientes con enfermedad severa o crítica, incluso, con el objetivo de lograr prevenir oportunamente la progresión de la enfermedad en paciente con enfermedad moderada al momento de su ingreso hospitalario.

Se debe considerar además, que aunque esta determinación no se encuentra disponible en todas las unidades médicas, con los avances técnicos actuales, la cuantificación de interleucina 6 no requiere una gran inversión en infraestructura así como tampoco un gran costo en reactivos, por lo que podría considerarse dentro de la batería de primera línea a determinar en los pacientes.

REFERENCIAS

- 1.- Fehr AR, Perlman S. Coronavirus: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015; 1282:1-23.
- 2.- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727-733.
- 3.- Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):760-762.
- 4.- Gobierno de la Ciudad de México. Situación actual Covid-19 CDMX (2020) [en línea]. [Fecha de consulta 29 de octubre de 2021] Accesible en: https://datos.cdmx.gob.mx/pages/covid19/?gclid=CjwKCAjwiMj2BRBFEiwAYfTbCpGrk95qVjrllZffykTjYcKJarwfG2jjUTGeWtzlQofxnv3ahxoCheQQAvD_BwE
- 5.- Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, et al. An overview of COVID-19. 2020; 21(5):343–60.
- 6.- Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. COVID-19: A review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020; 90(2):248–58.
- 7.- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health [Internet].* 2020; 13(5):667–73.
- 8.- Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55(5).
- 9.- Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents [Internet].* 2020; 55(5):105951.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ashour M, Hossam M, Walid FE, Masudur R, Eishabrawy HA. Insights into the recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-COV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens* (Suiza). 2020; 9 (3): 186.
- 2.- Barrow AD, Martin CJ, Colonna M. The natural cytotoxicity receptors in health and disease. *Frontiers in immunology* (Alemania). 2019; 10: 909.
- 3.- Sandrine B, Jean KM, Beth NL, Gary RW. Mecanismos of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein (Francia). 2012; 4: 1011-1033.
- 4- Xuetao C. COVID-19: inmunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol Comment* (China). 2020.
- 5.- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 17, 2021.
- 6.- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. (Reino Unido). 2015; 1282: 1-23.
- 7.- Fung TS, Liu DX. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity. *Front Microbiol*. 2014; 5: 296.
- 8.- Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013; 503(7477): 535-538.
- 9.- Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)*. 2020 Mar; 20(2): 124-127.
- 10.- Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases*. 2016 Jul 25; 4(3): 26.
- 11.- Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front Immunol*. 2018; 9: 2147.
- 12.- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102763.
- 13.- Ruiz-Sánchez BP, Cruz-Zarate D, Estrada-García I, Wong-Baeza I. Las células linfoides innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune. *Rev. alerg. Méx*. 2017; 64(3): 347-363.
- 14.- Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014; 32: 513-545.

- 15.- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801-810.
- 16.- 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.
- 17.- Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005; 69(4): 635-664.
- 18.- Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020; 368(6489): 409-412.
- 19.- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1038.
- 20.- 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):727-733.
- 21.- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area, 2020. *JAMA - J Am Med Assoc* ;323(20):2052–9.
- 22.- Treviño J. Demografía, comorbilidad y condiciones médicas de los pacientes hospitalizados por Covid-19 en México, 2020. *Middle Atl Rev Lat Am Stud*;4(1):49.
- 23.- Graziani D, Soriano JB, Del Rio-Bermudez C, Morena D, Díaz T, Castillo M, et al. Characteristics and Prognosis of COVID-19 in Patients with COPD, 2020. *J Clin Med*;9(10):3259.
- 24.- Pietro A, Moro V, Baso B, Baxter-Derrington C, Singer M. Sepsis in severe COVID-19 is rarely septic shock: a retrospective single-centre cohort study. *Br J Anaesth*. 2021; 127(5): e182-e185.
- 25.- Marshall JC, Murthy S, Díaz J, Cheng A, Denholm J, Hodgson C, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. WHO working group on the clinical characterisation and management of COVID-19 infección. *Lancet infect*. 2020; published online: 1-6.
- 26.- Chen L, Hoiland R, Stukas S, Wellington C, Sekhon S. Confronting the controversy: Interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J*. 2020; in press. DOI: 10.1183/13993003.03006-2020.