



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”.  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“ESTADO INMUNOLÓGICO EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN EL CMN 20  
DE NOVIEMBRE”**

**TESIS**

Para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:**

María Guadalupe Carmen Martínez Reculez

**ASESORES DE TESIS:**

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez



**Nº DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 04-036.2021**



**ISSSTE**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, mayo 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**“ESTADO INMUNOLÓGICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS  
POR COVID-19 EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE”.**

**FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

---

**DRA. DENISSE AÑORVE BAILON**

**Subdirectora de enseñanza e investigación del CMN 20 de Noviembre.**

---

**DR. PAUL MONDRAGON TERÁN**

**Coordinador de investigación del CMN 20 de Noviembre.**

---

**DRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMAÑO**

**Profesora titular del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica.  
Jefa del servicio de Inmunología Clínica y alergia CMN 20 de Noviembre.**

---

**DRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VÁZQUEZ**

**Asesor de tesis y profesora adjunta del Curso de Posgrado de Alergia e  
Inmunología Clínica CMN 20 de Noviembre.**

---

**DRA. MARÍA GUADALUPE CARMEN MARTÍNEZ RECULEZ**

**Médico Residente del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica  
CMN 20 de Noviembre.**

**Registro: 04-036.2021**

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme vivir para cumplir mis sueños y guiar mis pasos.

A mis padres, por alentarme a cumplir mis sueños, por ayudarme en el proceso y creer en mí ciegamente. Los amo con todo mi ser.

A mis sobrinos, Vale y Alex, por sus risas y ternura, por inyectar mi vida de alegría.

A mis abuelitos, Carmelita, Lily y Mariano, aunque ya no estén aquí, les agradezco mucho haber enriquecido mi vida, desearía haber tenido más tiempo para disfrutarlos.

A mis perris: Canelita, Candy, Summer y Snoopy; por su compañía, sus mimos, su amor incondicional y leal.

A la Inmunología, por mantenerme motivada y enamorada de ella, por no dejar sorprenderme.

Al hospital CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, por brindarme la oportunidad de realizar mi subespecialidad y otorgarme un lugar que durante dos años fue mi casa, un lugar el cual me arropó y me enriqueció tanto personal, como laboralmente. Gracias por otorgarme la oportunidad de aprender de los mejores maestros, pero sobre todo por permitirme encontrar mi camino.

A la Dra. María Eugenia Vargas Camaño, gracias por todas las enseñanzas y por su compromiso con nuestro aprendizaje. Tiene mi total admiración y cariño.

A la Dra. María Isabel Castrejón Vázquez, gracias por el aprendizaje, la cercanía, el apoyo y las risas.

Al Dr. Fernando Lozano Patiño, gracias por el aprendizaje y por su amistad.

A la Dra. Leticia Hernández Nieto, gracias por su amistad, por creer en mí y ayudarme a encaminar mis pasos.

A Paula Lara Flores, gracias por ayudarme a reconstruirme, por enriquecerme, por tu compañía, paciencia y guía. He aprendido mucho de ti.

Y por último y no menos importante, a mí, por los momentos que atravesé estos dos años, por no desistir en mis sueños, por mi constancia, por intentar ser mejor cada día, por decidir crecer a partir de las malas experiencias, por renacer, por fortalecerme, por mi

resiliencia, por no cambiar mis convicciones, por volver a sonreír, por permanecer noble y hacerme más compasiva conmigo. Fueron dos años que parecieron un suspiro y se fueron en un parpadeo. Fueron dos años de muchos cambios, muchos retos y mucho crecimiento emocional y laboral, si bien no siempre fue sencillo, lo lograste. Gracias por permanecer fiel a mí, por aprender a priorizar mi bienestar y por conquistar este sueño que tanto quería. Hoy más que nunca, creo en mí. Gracias por aferrarte a vivir y curar tu corazón, lo mejor está por llegar....

## ÍNDICE

<b>PARTE</b>	<b>PÁGINA</b>
PORTADA	1
AUTORIZACIONES	2
AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE	5
ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS	7
ÍNDICE DE TABLAS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	10
RESUMEN	11
INTRODUCCIÓN	13
MARCO TEÓRICO	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	21
HIPÓTESIS	22
HIPÓTESIS GENERAL	22
HIPÓTESIS ALTERNA	22
HIPÓTESIS NULA	22
OBJETIVOS	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	24
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	24
ÁREA DE INVESTIGACIÓN	24
POBLACIÓN DE ESTUDIO	24
UNIVERSO DE TRABAJO	25
TIEMPO DE EJECUCIÓN	25

DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL	25
DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	25
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	26
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	26
DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	26
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS	35
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	35
ASPECTOS ÉTICOS	37
RESULTADOS	39
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES CON COVID-19	39
SIGNOS Y SÍNTOMAS DE COVID-19	40
CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS ENTRE EL INGRESO Y EL EGRESO EN PACIENTES CON COVID-19	41
TASA DE REQUERIMIENTOS DE INGRESO A UCI Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON COVID-19	42
COMPARACIÓN DE PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS EN PACIENTES QUE INGRESARON Y NO A UCI	42
COMPARACIÓN DE PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS EN PACIENTES QUE FALLECIERON Y SOBREVIVIERON	44
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES	51
APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO	52
PERSPECTIVAS	53
ANEXOS	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
AUTORIZACIONES	60

## ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<b>SIGLAS</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
<b>ACE2</b>	Enzima de angiotensina convertasa 2
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>CDC</b>	Centro para la Prevención y Control de Enfermedades
<b>CET</b>	Tiempo Central Europeo
<b>CMN</b>	Centro Médico Nacional
<b>COFEPRIS</b>	Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios
<b>CONICA</b>	Certificación del Consejo Nacional de Inmunología y Alergia
<b>COVID-19</b>	Enfermedad infecciosa por coronavirus-19
<b>DHL</b>	Deshidrogenasa láctica
<b>G-CSF</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos
<b>GM-CSF</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
<b>IFN</b>	Interferón
<b>IL</b>	Interleucina
<b>INR</b>	Índice internacional normalizado
<b>IP10</b>	Quimiocina también conocida como CXCL10
<b>M</b>	Membrana
<b>MCP1</b>	Proteína quimiotáctica de monocitos 1
<b>N</b>	Nucleocápside
<b>NEWS2</b>	National Early Warning Score

<b>NKG2A</b>	Receptor activador en los linfocitos NK, perteneciente a la familia de las lecitinas
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva / Reacción en cadena de polimerasa
<b>S</b>	Espiga
<b>SARS-CoV-2</b>	Síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2
<b>SDRA</b>	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
<b>SOFA</b>	Asesoramiento de Falla Orgánica Secuencia
<b>TAC</b>	Tomografía axial computada
<b>TCR</b>	Receptor de los linfocitos T
<b>TGF-B</b>	Factor de Crecimiento Transformante- Beta
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>TP</b>	Tiempo de protrombina
<b>TPT</b>	Tiempo parcial de tromboplastina
<b>UCI</b>	Terapia Intensiva
<b>VSG</b>	Velocidad de Sedimentación Globular

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Tabla 1</b>	Características demográficas y comorbilidades de los pacientes con COVID-19	46
<b>Tabla 2</b>	Cambios en parámetros inmunológicos entre el ingreso y el egreso	48
<b>Tabla 3</b>	Cambios en parámetros inmunológicos entre pacientes que ingresaron y no a la UCI	50
<b>Tabla 4</b>	Cambios en parámetros inmunológicos entre pacientes que fallecieron y sobrevivieron	52

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Figura 1</b>	Signos y síntomas de COVID-19 en los pacientes incluidos	47
<b>Figura 2</b>	Tasa de requerimiento de ingreso a UCI y mortalidad de los pacientes con COVID-19	49

## RESUMEN

### “ESTADO INMUNOLÓGICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE”

**Introducción.** Los pacientes con COVID-19 presentan diversas anomalías hematológicas y bioquímicas en el transcurso de la enfermedad; por lo que es importante, caracterizar su estado inmunológico, evaluación que puede ser predictiva en la evolución y el desenlace.

**Objetivo.** Conocer el estado inmunológico de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el CMN 20 de noviembre, del ISSSTE de 1 de marzo de 2020 al 31 de mayo de 2020.

**Metodología.** Se realizó un estudio observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo, que se llevó a cabo basándonos en los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el CMN 20 de noviembre, del ISSSTE durante los primeros 3 meses iniciales de la pandemia. Obteniéndose información clínica, bioquímica e inmunológica de interés tanto al ingreso como al egreso, para posteriormente ser analizado en el programa SPSS v.26 para Mac mediante pruebas estadísticas descriptivas e inferenciales. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

**Resultados.** Se incluyeron 250 pacientes, con edad media de  $51.5 \pm 13.7$  años (64.9% masculinos y 35.1% femeninos). Dentro de las comorbilidades más frecuentes se reportaron: hipertensión arterial (33.3%), diabetes mellitus (30.6%) y obesidad (28.6%). Se compararon los cambios paraclínicos respecto al ingreso y el egreso, observándose incremento en el conteo de neutrófilos y hemoglobina; sin embargo, se redujo el conteo de los linfocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, VSG, IgM e IgG ( $p < 0.05$ ). Del total de pacientes, solamente el 24.1% ameritó ingreso a la UCI, fallecieron el 33.5% de los pacientes y sobrevivieron el 66.5%. Respecto a los pacientes que ingresaron a la UCI, tuvieron en forma significativa una estancia intrahospitalaria más prolongada y alteraciones en leucocitos, neutrófilos, basófilos, BUN, ALT, AST, DHL, PT, INR, dímero D, ferritina, proteína C reactiva e IL-6; con linfopenia más acentuada y menores niveles de albúmina ( $p < 0.01$ ). Los pacientes fallecidos tuvieron significativamente mayor edad, neutrofilia con aumento en BUN, creatinina, ALT, AST, DHL, PT, INR, dímero D, ferritina, fibrinógeno,

proteína C, procalcitonina e IL-6 ( $p < 0.001$ ), pero disminución profunda en el número de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y C3.

**Conclusiones.** Los pacientes con COVID-19 tuvieron cambios importantes a lo largo de la enfermedad, y aquellos que ingresaron a UCI y fallecieron se caracterizaron por presentar menor número de linfocitos y otros parámetros inmunológicos como monocitos, eosinófilos, basófilos y C3.

**Palabras clave.** COVID-19, parámetros inmunológicos, UCI, mortalidad.

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus, llamado síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) o (2019-nCoV) de origen desconocido, se propagó en la provincia de Wuhan en China. <sup>(1-2)</sup>.

El 31 de diciembre de 2019, el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) inició una investigación epidemiológica; seleccionando a 3 pacientes con el diagnóstico de neumonía severa, los cuales habían ingresado el 27 de diciembre de 2019 en el hospital de Wuhan. Se tomaron muestras de lavado broncoalveolar y se ocupó un kit RespiFinderSmart-22 kit, el cual detecta 22 patógenos (18 virus y 4 bacterias), sin coincidencias en el aislamiento. <sup>(3)</sup>

Debido a ello, se extrajo ARN del fluido broncoalveolar y se utilizó como un modelo para clonar y secuenciar su genoma. Se obtuvieron más de 20,00 lecturas virales, encontrando compatibilidad con el linaje de coronavirus beta. Además, se observaron efectos citopáticos posterior a las 96 horas de ser inoculado en las células epiteliales de la vía aérea humana. <sup>(3)</sup>

Se denominó al nuevo coronavirus como síndrome respiratorio agudo-coronavirus-2, debido a su homología con SARS-CoV (cerca al 80%), que ocasionó el síndrome de distrés respiratorio agudo y alta mortalidad durante 2002-2003. <sup>(3-4)</sup>

El 7 de abril del 2020, alrededor de 1,400,000 casos fueron reportados a nivel mundial por la Universidad John Hopkins. El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente la epidemia de COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional. <sup>(1,2 y 4)</sup>

## MARCO TEÓRICO

En diciembre de 2019, se identificó un grupo de pacientes diagnosticados con neumonía de causa desconocida, estableciéndose una conexión epidemiológica entre ellos y un mercado en Wuhan, China. <sup>(3-4)</sup>

El nuevo coronavirus fue llamado como síndrome respiratorio agudo-coronavirus-2, debido a su homología con SARS-CoV (cercana al 80%), que ocasionó el síndrome de distrés respiratorio agudo y alta mortalidad durante 2002-2003. <sup>(3-4)</sup>

Al inicio de la pandemia, se reportaron más casos en personas mayores de 65 años. Posteriormente, el número de casos en personas mayores de 65 años continuó en incremento; sin embargo, también se observaron casos en la población pediátrica (<18 años), los cuales según la CDC en China representaron el 1% de casos totales, mientras que en Italia fue del 1.2%. <sup>(4)</sup>

Respecto al género, en China se observaron igual número de casos entre hombres y mujeres; sin embargo, se observó en otros países que los hombres cursaban con enfermedad más grave y mayor índice de mortalidad; lo cual fue relacionado, a la mayor prevalencia de comorbilidades, así como tabaquismo y alcoholismo. <sup>(4)</sup>

Se conoce que la infección se transmite fácilmente de persona a persona, lo cual ocurre a través de gotas de líquido al toser, estornudar, contacto de la mano a la boca con los ojos y a través de superficies duras contaminadas; además de que el acercamiento humano acelera la propagación del SARS-CoV-2. <sup>(5)</sup>

Diversos estudios reportaron que, en promedio, el periodo de incubación es de 5.2 días. El rango de fatalidad en adultos fue del 2.3% en Wuhan, mientras que en Italia fue 3 veces mayor, del 7.2%. Mientras que el rango de fatalidad en la población pediátrica fue del 0% en China y de 0.2% en Italia. <sup>(4)</sup>

De acuerdo con la OMS, en México, se habían reportado desde el 3 de enero de 2020 hasta las 15:44 CET del 19 de marzo de 2021, 2,175,462 casos confirmados de COVID-19 con 195,908 muertes. <sup>(6)</sup>

La presencia de COVID-19 se manifiesta por diversos síntomas, que van desde asintomáticos/síntomas leves hasta enfermedad grave y muerte. Los ancianos y las personas con enfermedades subyacentes son más susceptibles a infecciones y propensos a resultados graves. <sup>(1,2,4 y 5)</sup>

De forma inicial, el virus de SARS-CoV-2 afecta al sistema respiratorio; sin embargo, también involucra otros órganos. Los síntomas asociados incluyen fiebre, tos no productiva, disnea, cefalea, mareos, debilidad generalizada, vómitos y diarrea. Sin embargo, en los casos graves, puede extenderse por diseminación sanguínea y afectar múltiples órganos, incluyendo: riñón, hígado, músculos, sistema nervioso y bazo. La causa principal de mortalidad por SARS-CoV-2 es el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). <sup>(1,2,4 y 5)</sup>

Al inicio de la pandemia, se reportó que los pacientes pediátricos eran menos sintomáticos que los adultos, según los reportes de China, ya que solamente el 73% desarrolló fiebre, tos o disnea; comparado con el 93% de los adultos reportados con edad entre 18-64 años. <sup>(4)</sup>

Respecto a los mecanismos moleculares involucrados, los coronavirus contienen un genoma no segmentado de ARN monocatenario de polaridad positiva y cuentan con una envoltura. Se dividen en 4 géneros:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y  $\delta$ , de acuerdo a su estructura genómica. <sup>(4)</sup>

El ciclo de vida del virus en el huésped, consiste en 5 pasos: unión, penetración, biosíntesis, maduración y liberación. Una vez que el virus se une a los receptores del huésped, entra a las células del huésped por endocitosis o fusión de membrana (penetración). Y una vez que el contenido viral es liberado dentro de las células del huésped, el ARN viral entra al núcleo para replicación. El ARN viral es usado para hacer proteínas virales (biosíntesis); por lo que, las nuevas partículas virales son ensambladas (maduración) y liberadas. <sup>(4)</sup>

Los coronavirus se conforman por 4 proteínas estructurales: de la nucleocápside (N), de membrana (M) y de espiga (S). La glucoproteína de espiga está compuesta por una glicoproteína de transmembrana que protruye de la superficie viral, la cual determina la

diversidad de coronavirus y el tropismo al huésped. Comprende 2 subunidades funcionales: Subunidad S1, la cual es responsable de la unión al receptor celular del huésped y subunidad S2, que es para la fusión del virus a las membranas celulares. El receptor de la enzima de angiotensina convertasa 2 (ACE2) ha sido identificado como el principal receptor funcional del virus SARS-CoV-2. La expresión de ACE2 es mayor a nivel de pulmón, corazón, íleo, riñón y vejiga. Cabe destacar que, sobre todo, la expresión de ACE2 se encuentra elevada en las células epiteliales del pulmón. <sup>(4)</sup>

Después de la unión de SARS-CoV2 a la proteína huésped, la glucoproteína de espiga sufre escisión por proteasas. Se propuso como modelo una escisión de proteasa secuencial de dos pasos para activar la proteína de espiga de SARS-CoV y MERS-CoV, que consiste en una ruptura en el sitio de escisión S1 / S2 para la activación en el sitio S2, una posición adyacente a un péptido de fusión dentro de la subunidad S2. <sup>(4)</sup>

Posterior a la escisión en el sitio S1 / S2, las subunidades S1 y S2 permanecen unidas de forma no covalente y la subunidad S1 distal contribuye a la estabilización de la subunidad S2 anclada a la membrana en el estado de prefusión. La escisión posterior en el sitio S'2 presumiblemente activa la espiga para la fusión de membrana a través de cambios conformacionales irreversibles. La espiga del coronavirus es inusual entre los virus porque una variedad de proteasas diferentes pueden escindirlo y activarlo. <sup>(4)</sup>

Dentro de las características únicas de SARS-CoV-2 entre los coronavirus, es la existencia de un sitio de escisión de furina en el sitio S1 / S2. El sitio S1 / S2 del SARS-CoV-2 se sometió por completo a la escisión durante la biosíntesis en un contraste drástico con el pico de SARS-CoV, que se incorporó en el ensamblaje sin escisión. Aunque el sitio S1 / S2 también fue sometido a escisión por otras proteasas como la proteasa transmembrana de serina 2 y la cathepsina L, la expresión ubicua de furina probablemente hace que este virus sea muy patógeno. <sup>(4)</sup>

Es así que, el SARS-CoV-2 altera y provoca daño en la respuesta inmunológica. Se ha observado que los pacientes que cursan con COVID-19 grave presentan una respuesta inflamatoria descontrolada; ya que, a grandes rasgos, cursan con activación y disfunción de linfocitos, anormalidades en los granulocitos y monocitos, incremento de citocinas y de inmunoglobulinas, específicamente de IgG. <sup>(7)</sup>

Se ha reportado además que los pacientes con COVID-19 pueden presentar linfopenia, leucopenia o leucocitosis; siendo la linfopenia, la más común en presentación. (7-12)

El conteo linfocitario se asocia a mayor gravedad en COVID-19, por lo tanto, se considera un indicador de mal pronóstico; inclusive se ha asociado que los pacientes con conteo linfocitario menor a 800 células/ $\mu$ l presentan menores oportunidades de sobrevivir y que el porcentaje de linfocitos menor al 20% se observa frecuentemente en los pacientes de mayor gravedad. (7-12)

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico causante de la linfopenia en pacientes con COVID-19; sin embargo, se ha asociado a la presencia de las partículas virales de SARS y al ARN del SARS-CoV-2 el cual ha sido detectado en los linfocitos T, sugiriendo un posible efecto apoptótico directo sobre los linfocitos T. (12-14).

Además, los pacientes presentan una marcada reducción de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, linfocitos NK y linfocitos B. Los linfocitos NK y CD8<sup>+</sup> presentan alteraciones en su función e incremento de NKG2A; mientras que los pacientes recuperados de COVID-19, presentan restauración del número de los linfocitos NK y CD8<sup>+</sup> y expresión reducida de NKG2A. Así mismo, hay un daño en la activación de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, el cual está evidenciado por la expresión de CD25, CD28 y CD69 en las subpoblaciones de linfocitos T. (7, 14-15)

Adicionalmente, el número de granulocitos y monocitos es anormal en pacientes con COVID-19; se ha reportado que los pacientes con COVID-19 grave presentan neutrófilos con elevación significativa en comparación con los no severos. (15)

Por otra parte, las células presentadoras de antígeno se encuentran alteradas en su función, ya que existe un daño en la migración de las células dendríticas, lo cual se traduce en una disminución de la activación de los linfocitos T. Después de la infección inicial con el virus, las células dendríticas residentes a nivel pulmonar buscan el antígeno en las células epiteliales infectadas, y cuando son activadas, procesan al antígeno y migran a los nódulos linfáticos, donde presentan el antígeno procesado a los linfocitos T *naive* circulantes. La unión del TCR con el complejo mayor de histocompatibilidad y las señales coestimuladoras inducen la activación de linfocitos T, su proliferación y la migración al sitio de infección. (14)

Respecto a las inmunoglobulinas, la IgM es detectada en pacientes 3-6 días después de la infección, mientras que la IgG puede ser detectada después de 8 días. La IgM específica para SARS-CoV2 desaparece al término de 12 semanas; mientras que la IgG presentan mayor duración, por lo cual se ha asociado a un factor protector. <sup>(14)</sup>

En un estudio se observó que el incremento de IgG está relacionado con la severidad de la enfermedad. Otro estudio demostró que 14 días después del inicio de los síntomas, el incremento de IgG es altamente específico; sin embargo, la especificidad es significativa diferente entre IgA (78.9%) e IgM (95.8%). Por lo cual, la activación y proliferación de linfocitos B en pacientes con COVID-19, especialmente en casos severos, se correlaciona con pobres resultados. <sup>(7)</sup>

También se han observado incrementos en la producción de citocinas en pacientes con COVID-19 grave, con elevaciones de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, IFN- $\gamma$ , y TNF- $\alpha$ . <sup>(7 y 15)</sup>

La activación exagerada del sistema inmunológico ha recibido el nombre de “síndrome de tormenta de citocinas”. En esta situación, la regulación de las células inmunológicas es defectuosa, por lo que se incrementa la producción de proteínas inflamatorias, que causan daños orgánicos que pueden llevar a falla múltiple y posteriormente a la muerte. Dentro de los mediadores inflamatorios identificados son: IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , y TGF- $\beta$ , además de quimiocinas como CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9 y CXCL10. <sup>(8,15-17)</sup>

Se estudiaron otros factores de riesgo asociados a mortalidad, en dos hospitales en Wuhan, encontrándose como factores de riesgo: Personas de la tercera edad, mayor índice de SOFA (Asesoramiento de Falla Orgánica Secuencia) y dímero D mayor a 1 mg/ml a su ingreso. Así mismo fueron considerados otros factores, tales como: Enfermedad coronaria, diabetes e hipertensión arterial sistémica. El estudio consideró 85 pacientes con COVID-19 con evolución fatal, con una mediana de edad de 65 años, y se observó que la mayoría de los pacientes fallecieron por falla orgánica múltiple como falla respiratoria (94%), choque (81%) o síndrome de distrés respiratorio (74%). Se determinaron también los factores

asociados con mayor severidad, los cuales fueron: Falla multiorgánica, niveles altos de dímero D, fibrinógeno alto y tiempo de trombina prolongado. <sup>(4)</sup>

Otros estudios, han concluido, que los pacientes con estadios más críticos, cursan con hiperferritinemia, linfopenia, tiempo de protrombina prolongado, deshidrogenasa láctica elevada, incremento de IL-6, proteína C reactiva elevada e incremento de CD25 soluble; lo cual se ha asociado a falla multiorgánica y síndrome de distrés respiratorio. <sup>(10, 18-19)</sup>

Además, se ha propuesto que, la disnatremia es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes con neumonía bacteriana. En un estudio de 488 pacientes se encontró que los niveles anormales de sodio durante la hospitalización son factores de riesgo de mal pronóstico, ya que la hipernatremia y la hiponatremia se asocian con un mayor riesgo de muerte e insuficiencia respiratoria, respectivamente. Por lo tanto, concluyeron que los valores séricos de sodio pueden ayudar a estratificar el riesgo en pacientes con COVID-19. <sup>(20)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es el estado inmunológico de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, en los primeros tres meses de la pandemia?

## JUSTIFICACIÓN

Actualmente, en México se han reportado más de 550 mil casos confirmados para COVID-19, con más de 58 mil defunciones, presentando mayor afección el sexo masculino (52.8%) vs femenino (47.2%), ameritando hospitalización (26.21%) y manejo ambulatorio (73.29%), así mismo se ha observado que las comorbilidades principales en orden descendente son hipertensión, obesidad y diabetes (19.74%, 18.58% y 15.9% respectivamente).

A nivel de sistema inmunológico, se ha establecido la asociación de reactantes de fase aguda elevados a su ingreso y presencia de linfopenia con peor pronóstico. Por lo cual, es importante estudiar y conocer qué características a nivel inmunológico, se encuentran asociadas a peor evolución.

## HIPÓTESIS

**Hipótesis general:** Los pacientes con diagnóstico de infección por COVID-19, que presentan síntomas clínicos de moderados a graves de la enfermedad y con mal pronóstico, presentan cambios inmunológicos importantes, algunos caracterizados por aumento en los reactantes de fase aguda y linfopenia a su ingreso a hospitalización.

**Hipótesis alterna:** Los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas clínicos de moderados a graves y con mal pronóstico, presentan cambios inmunológicos a su ingreso a hospitalización.

**Hipótesis nula:** Los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas clínicos de moderados a graves y con mal pronóstico, no presentan cambios inmunológicos a su ingreso a hospitalización.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

Conocer el estado inmunológico de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del ISSSTE, de 1 de marzo de 2020 al 31 de mayo de 2020.

## Objetivos específicos:

- 1) Conocer las características sociodemográficas de los pacientes con infección por COVID-19 que ingresan a hospitalización.
- 2) Conocer las comorbilidades mayormente asociadas a los pacientes con infección por COVID-19 que ingresan a hospitalización.
- 3) Conocer si existe asociación entre el estado inmunológico y el estado clínico de los pacientes con infección por COVID-19 al momento de su ingreso.
- 4) Conocer los cambios en el estado inmunológico con base en los laboratorios reportados al ingreso en comparación al egreso.
- 5) Determinar factores de riesgo asociados a estancia en UCI y mayor mortalidad.
- 6) Determinar parámetros hematológicos, bioquímicos e inmunológicos asociados a evolución desfavorable.

# METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

## Diseño y tipo de estudio

Se realizó un estudio longitudinal, observacional, retrospectivo, abierto continuo. Se captaron a todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 derechohabientes y no derechohabientes, durante el periodo de 3 meses (1ero de marzo-31 de mayo de 2020), en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del ISSSTE. No se requirió consentimiento informado, ya que se revisaron los expedientes tanto electrónicos y manuales, de forma retrospectiva.

Se trasladaron los datos de interés en una hoja de recolección, en la cual se registró: sexo, edad, derechohabiente ISSSTE o no, ocupación, comorbilidades, área de hospitalización, días de hospitalización, desenlace (alta/defunción); así como cuadro clínico a su ingreso, puntaje de escala de NEWS2/qSOFA score determinados durante su estancia en triage, laboratorios a su ingreso: Biometría hemática completa, reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, procalcitonina, antiestreptolisinas y velocidad de sedimentación globular), subpoblación de linfocitos (linfocitos T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, NK y B), perfil de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), inmunoglobulinas (IgA, IgE, IgM e IgG), tiempos de coagulación, dímero D, ferritina, fibrinógeno, BUN, creatinina y pruebas de funcionamiento hepático en pacientes diagnosticados con COVID-19 mediante PCR o tomografía axial computarizada; así como los últimos laboratorios registrados en el sistema.

## Área de investigación

Clínica.

## Población de estudio

Pacientes hombres y mujeres, que ameritaron hospitalización en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, del 1° de marzo al 31 de mayo del 2020, con diagnóstico de infección por COVID-19.

## **Universo de trabajo**

Pacientes que fueron hospitalizados en los diferentes servicios del CMN 20 de Noviembre, con diagnóstico de infección por COVID-19.

## **Tiempo de ejecución**

El estudio se realizó en los pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el periodo de 1ero de marzo al 31 de mayo de 2020 (tres primeros meses de la pandemia), realizándose mediante la revisión de expedientes electrónicos.

## **Definición del grupo control.**

No aplica.

## **Definición del grupo a intervenir**

Pacientes de 1 día de nacido a 99 años de edad, de ambos géneros, que requirieron ser hospitalizados en cualquier área del CMN 20 de Noviembre, con diagnóstico clínico de ingreso, laboratorio y gabinete con sospecha de infección aguda por virus COVID-19.

## **Criterios de inclusión.**

- 1) Hombres y mujeres de cualquier edad, que ameritaron hospitalización en cualquier área del CMN 20 de Noviembre, con diagnóstico de ingreso de COVID-19.
- 2) Paciente que cuenten con biometría hemática, perfil bioquímico, perfil inmunológico y reactantes de fase aguda (VSG, PCR y antiestreptolisinas) a su ingreso y a su egreso.
- 3) Pacientes con expediente electrónico completo y consentimiento informado de hospitalización.

### **Criterios de exclusión**

- 1) Pacientes con caso sospechoso de COVID-19 leve, tratados medicamente de forma ambulatoria.
- 2) Pacientes con caso sospechoso de COVID-19 moderado a severo que no autoricen hospitalización.
- 3) Pacientes con caso sospechoso de COVID-19, que hayan sido hospitalizados posterior a la fecha límite (31 de mayo de 2020).

### **Criterios de eliminación**

- 1) Pacientes hospitalizados con diagnóstico de caso sospechoso de COVID-19 que soliciten alta voluntaria.
- 2) Pacientes que no cuenten con ninguno de los laboratorios solicitados (ingreso/egreso).
- 3) Pacientes en los cuales se descarta COVID-19, como motivo de ingreso.
- 4) Pacientes con diagnóstico de infección por COVID-19, que ameritaran hospitalización, cuya defunción se produjo antes de su ingreso.

### **Descripción operacional de las variables.**

#### 1. Género

Definición conceptual: Sexo de asignación al individuo, hombre o mujer.

Definición Operativa: Género consignado en el expediente.

Tipo de variable: Cualitativa, nominal dicotómica, independiente.

Codificación: 1: Hombre, 2: Mujer.

#### 2. Edad

Definición conceptual: Número de años cumplidos, referidos por el paciente desde su nacimiento a la fecha de realización del estudio.

Definición operativa: Número de años cumplidos consignado en el expediente a la fecha de realización del estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa, discontinua, independiente.

Unidad de medición: Años vividos.

### 3. Comorbilidades

Definición conceptual: Comorbilidades que presenta el paciente. Se recabaron las siguientes: Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica y tabaquismo.

Definición operativa: Comorbilidades consignadas en el expediente.

Tipo de variable: Cualitativa, nominal, independiente.

Codificación: 0: Ninguna, 1: Sí (especificando para cada patología).

### 4. Puntaje de NEWS2 al ingreso. <sup>(21)</sup>

Definición conceptual: Puntuación que valora: Frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, nivel de conciencia y temperatura.

Definición operativa: Puntuación consignada en el expediente durante valoración en Triage Respiratorio.

Escala de medición: Cuantitativa, dependiente.

Unidad de medición: 0-4: Bajo, 3 en cualquier parámetro: Bajo/medio, 5-6: Medio, 7 o más: Alto.

Codificación: 0: Bajo, 1: Bajo-medio, 2: Medio, 3: Alto.

### 5. Puntaje de qSOFA al ingreso. <sup>(22)</sup>

Definición conceptual: Puntuación que valora frecuencia respiratoria, alteraciones del estado de alerta y tensión arterial sistólica, con plan de acuerdo a dicha escala.

Definición operativa: Puntuación consignada en el expediente durante valoración en Triage Respiratorio.

Escala de medición: Cuantitativa, dependiente.

Codificación: Plan: 0: Domicilio, 1: Revaloración/Observación, 2: Hospitalización (Medicina Interna) y 3: Terapia Intensiva (UCI).

## 6. PCR para COVID-19.

Definición conceptual: Detección de PCR obtenido por hisopado nasofaríngeo.

Definición operativa: Resultado de PCR obtenido por hisopado nasofaríngeo.

Tipo de variable: Cualitativa, dependiente.

Escala de medición: Positivo/negativo.

Codificación: 0: Negativo, 1: Positivo

## 7. Biometría Hemática.

Definición conceptual: Valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos.

Definición operativa: Reporte de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos reportados al ingreso y egreso/última reportada.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: g/dl para hemoglobina,  $\mu\text{l}$  y porcentaje (%) para neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos; y  $\text{mm}^3$  para plaquetas.

Valores normales:

Leucocitos:

Pacientes menores a 21 años: 4500-14500/ $\mu\text{l}$ .

Pacientes mayores a 21 años: 4500-11000/ $\mu\text{l}$ .

Neutrófilos:

Pacientes menores a 21 años: 1500-8000/ $\mu\text{l}$  (1.5-8.5%).

Pacientes mayores a 21 años: 1800-7700/ $\mu\text{l}$  (1.8-7.7%).

Linfocitos:

Pacientes menores a 21 años: 1500-5200/ $\mu\text{l}$  (1.5-8%).

Pacientes mayores a 21 años: 1-4.800/ $\mu\text{l}$  (1-4.8%).

Monocitos:

Pacientes menores a 21 años: 400/ $\mu\text{l}$  (4-5%).

Pacientes mayores a 21 años: 300/ $\mu\text{l}$  (4%).

Eosinófilos:

Pacientes menores a 21 años: 200/ $\mu$ l (3%).

Pacientes mayores a 21 años: 200/ $\mu$ l (3%).

#### Basófilos:

Pacientes de todas las edades: 0-200/ $\mu$ l (0.5-3%).

#### Hemoglobina

Pacientes menores de 18 años: 13-15 g/dl.

Pacientes mayores de 18 años: 14-16 g/dl.

#### Plaquetas

Pacientes de todas las edades: 150,000-350,000  $\text{mm}^3$ .

Codificación: 0: Normal, 1: Valor disminuido, 2: Valor elevado.

#### 8. Química sanguínea (BUN, creatinina)

Definición conceptual: La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina. El nitrógeno ureico mide la cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo.

Definición operativa: Reporte de BUN y creatinina, al ingreso y egreso/última reportada.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: mg/dl

Valores normales:

#### BUN (Nitrógeno ureico)

Pacientes menores de 18 años: 5-18 mg/dl.

Pacientes mayores de 18 años: 6-20 mg/dl.

#### Creatinina

Pacientes menores de 18 años: 0.3-1.0 mg/dl.

Pacientes mayores de 18 años: 0.6-1.3 mg/dl.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

## 9. Pruebas de funcionamiento hepático.

Definición conceptual: Valor de albúmina, ALT, AST, DHL y bilirrubina total, que valoran funcionamiento hepático.

Definición operativa: Reporte de albúmina ALT, AST, DHL y bilirrubina total, al ingreso y egreso/últimas reportadas.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: U/L (ALT, AST y DHL) y mg/dL bilirrubina total).

Valores normales:

### Albúmina

Pacientes menores de 16 años: 2.9-5.8 g/dl.

Pacientes mayores de 16 años: 3.1-5.4 g/dl.

### ALT (Alanina aminotransferasa)

Pacientes menores a 16 años: 10-55 U/L

Pacientes mayores a 18 años: 10-40 U/L

### AST (Aspartato aminotransferasa)

Pacientes menores a 18 años: 15-40 U/L.

Pacientes mayores a 18 años: 15-45 U/L.

### DHL (Deshidrogenasa láctica)

Pacientes menores de 12 años: 110-295 U/L

Pacientes mayores de 12 años 100-190 U/L

### Bilirrubina total

Pacientes menores a 21 años: <2 mg/dL.

Pacientes mayores a 21 años: <1.5 mg/dL

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

## 10. Inmunoglobulinas.

Definición conceptual: Inmunoglobulinas séricas (IgA, IgM, IgG).

Definición operativa: Reporte de Inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgG), al ingreso y egreso/la última reportada.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: mg/dl

Valores normales:

IgA: 4-15 años: 25-236 mg/dl y >16 años: 70-312 mg/dl.

IgM: 4-15 años: 43-242 mg/dl y >16 años: 56-352 mg/dl.

IgG: 4-15 años: 463-1572 mg/dl y >16 años: 639-1349 mg/dl.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

#### 11. Linfocitos CD3<sup>+</sup>.

Definición conceptual: Linfocito que expresa la molécula CD3 como marcador.

Definición operativa: Reporte de células por citometría de flujo CD3<sup>+</sup>, al ingreso y egreso/últimos reportados.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: cel/ $\mu$ L.

Valores normales: 865-2463 cel/ $\mu$ L.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado.

#### 12. Linfocitos CD4<sup>+</sup>.

Definición conceptual: Linfocito que expresa la molécula CD4 como marcador.

Definición operativa: Reporte de células por citometría de flujo CD4<sup>+</sup>, al ingreso y egreso/últimos reportados.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: cel/ $\mu$ L.

Valores normales: 457-1536 cel/ $\mu$ L.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado.

#### 13. Linfocitos CD8<sup>+</sup>

Definición conceptual: Linfocito que expresa la molécula CD8 como marcador.

Definición operativa: Reporte de células por citometría de flujo CD8<sup>+</sup>, al ingreso y egreso/últimos reportados.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: cel/ $\mu$ L.

Valores normales: 280-1189 cel/ $\mu$ L.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

#### 14. Linfocito CD19<sup>+</sup>

Definición conceptual: Linfocito que expresa la molécula CD19 como marcador.

Definición operativa: Reporte de células por citometría de flujo CD19<sup>+</sup>, al ingreso y egreso/últimos reportados.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: cel/ $\mu$ L.

Valores normales: 121-735 cel/ $\mu$ L.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

#### 15. Sistema de Complemento (C3 y C4).

Definición conceptual: Proteínas que desempeñan un papel central en el sistema del complemento y contribuyen a la inmunidad innata.

Definición operativa: Reporte de C3 y C4, al ingreso y egreso/últimos reportados.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: mg/dl.

Valores normales:

C3: 8-250 mg/dl.

C4: 6-96 mg/dl

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

#### 16. Citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF).

Definición conceptual: Grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares, que actúan como reguladores de la respuesta inmune y son proinflamatorias.

Definición operativa: Reporte de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , al ingreso y egreso/últimas reportados.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: pg/ml.

Valores normales:

IL-1 $\beta$ : <36 pg/ml.

IL-6: <5 pg/ml.

TNF- $\alpha$ : <20 pg/ml.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado.

17. Reactantes de fase aguda (PCR, procalcitonina y VSG).

Definición conceptual: Proteínas que se incrementan ante un proceso inflamatorio.

Definición operativa: Reporte de reactantes de fase aguda al ingreso y egreso/últimos reportados.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: mg/L, U/ml y mm.

Valores normales:

PCR < 10 mg/L, procalcitonina:

VSG:

< 50 años: Hombres <15mm y mujeres <20mm.

>50 años: Hombres <20mm y mujeres <30mm

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado.

18. Pruebas de coagulación (TP, TPT, INR y Fibrinógeno)

Definición conceptual: Evaluación de diferentes proteínas que contribuyen en la formación del coágulo.

Definición operativa: Reporte de TP, TPT, INR y fibrinógeno, al ingreso y egreso/últimos reportados.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: segundos (TP y TPT) y g/L (fibrinógeno)

Valores normales:

TP:

Pacientes menores a 18 años: 11-7-16.1

Pacientes mayores a 18 años: 11.5-14.5

TPT:

Pacientes menores a 18 años: 31.8-43.7

Pacientes mayores a 18 años: 28.6-38.2

INR:

Pacientes menores a 18 años: 0.87-1.30

Pacientes mayores a 18 años: 0.80-1.20

Fibrinógeno

Pacientes menores a 18 años: 1.99-4.33

Pacientes mayores a 18 años: 1.9-4.3

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

#### 19. Dímero D

Definición conceptual: Fragmento proteico del coágulo de sangre.

Definición operativa: Reporte de dímero D, al ingreso y egreso/últimos reportados.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición:  $\mu\text{cg/mL}$

Valores normales:

Menor a  $0.5 \mu\text{cg/mL}$ .

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

#### 20. Ferritina

Definición conceptual: Principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro.

Definición operativa: Reporte de ferritina, al ingreso y egreso/últimos reportados.

Tipo de variable: Cuantitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición:  $\text{ng/mL}$

Valores normales:

Pacientes menores a 18 años: 7-140  $\text{ng/mL}$ .

Pacientes mayores a 18 años: 10-250  $\text{ng/mL}$ .

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

#### 21. Días de hospitalización.

Definición conceptual: Días de hospitalización del paciente en CMN 20 de noviembre.

Definición operativa: Diferencia entre fecha de egreso y fecha de ingreso.

Tipo de variable: Cuantitativa, discontinua, dependiente.

Escala de medición: Días

Codificación: 0: < 7 días, 1: 7-14 días, 2: > 14 días.

#### 22. Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.

Definición conceptual: Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos.

Definición operativa: Ingresa o no ingresa a UCI, según lo basado en el expediente.

Tipo de variable: Cualitativa, nominal dicotómica, dependiente.

Codificación: 0: No, 1: Sí.

23. Desenlace.

Definición conceptual: Conclusión de evolución clínica.

Definición operativa: Alta/muerte, según lo basado en el expediente.

Tipo de variable: Cualitativa, nominal dicotómica, dependiente.

Codificación: 0: Alta, 1: Muerte.

### **Técnicas y procedimientos empleados**

La determinación de biometría hemática, perfil bioquímico (BUN, creatinina y pruebas de funcionamiento hepático), pruebas de coagulación, perfil de Inmunoglobulinas, sistema de complemento, reactantes de fase aguda e interleucinas se hizo en el laboratorio, bajo sus metodologías ya establecidas, ya que son parte de los estudios que pueden ser solicitados por el médico tratante.

Cuantificación de linfocitos T por citometría de flujo: Se tomó una muestra en tubo tapón lila (EDTA), se colocaron 50  $\mu$ L de sangre completa y se agregaron 20  $\mu$ L de la mezcla de anticuerpos (anti-CD3, anti-CD45, anti-CD45 y anti-CD8) se incubó 15 min y se agregó lizante de eritrocitos. Se leyó el equipo FACSCalibur y se analizó con el Software Worklistmanager.

### **Procesamiento y análisis estadístico.**

Para la descripción de las características generales se utilizaron medidas de media y desviación estándar además de porcentajes para la descripción de las características demográficas de la población.

Se realizaron análisis, se construyeron tablas de contingencia para las variables cualitativas ordinales a estudiar (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> y CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>) y se aplicó la prueba estadística  $\chi^2$  de Pearson para probar la dependencia de las dos variables entre sí considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Todos los datos se procesaron en el programa SPSS.

## ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, octubre 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia , Italia, Octubre 1983, 41 Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48 Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996, y la 52 Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizó bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentó a consideración, comentario y guía del comité de investigación.
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.
- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas para la realización de este protocolo, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecieron sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

**Consentimiento informado.**

No aplica

## RESULTADOS

### Características demográficas y comorbilidades de los pacientes con COVID-19

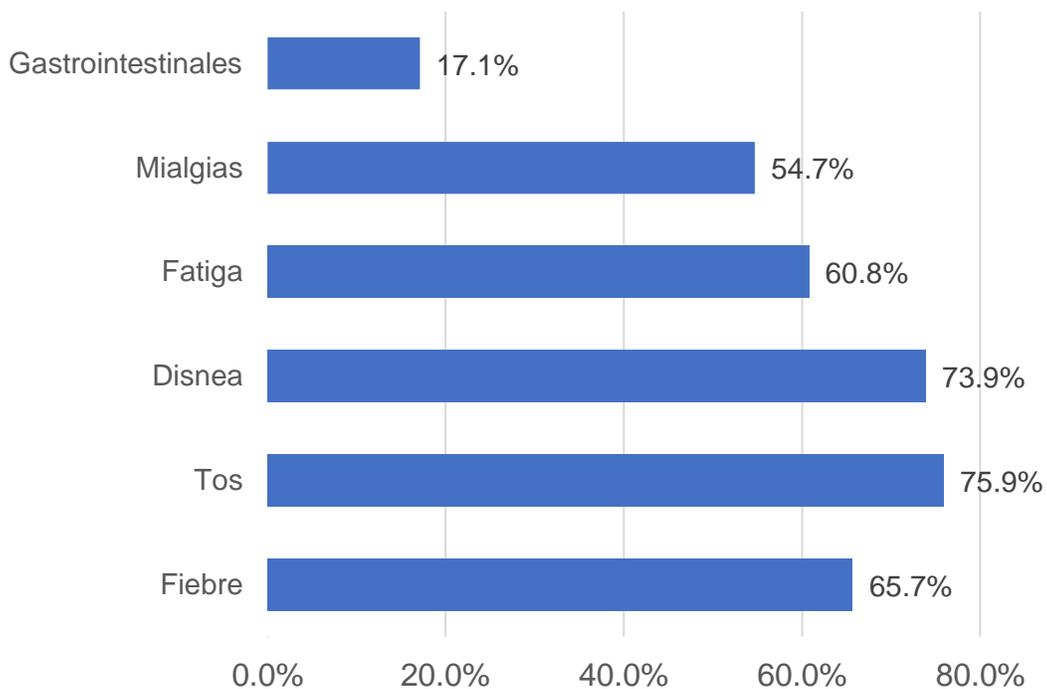
En el presente estudio se incluyeron un total de 250 pacientes con COVID-19 que fueron hospitalizados por COVID-19 en el CMN 20 de Noviembre, del ISSSTE, del 1° de marzo al 31 de mayo de 2020, con edad media  $51.5 \pm 13.7$  años (rango de edad 20-85 años); de los cuales el 64.9% eran masculinos y el 35.1% femeninos. Respecto a las comorbilidades reportadas, el 33.3% presentaba hipertensión arterial, el 30.6% diabetes mellitus, el 28.6% obesidad, el 24.9% tabaquismo, el 6.9% presentaba enfermedades cardiovasculares, el 3.7% EPOC, el 3.7% enfermedad renal crónica, el 2.4% cáncer, el 2.4% asma y el 0.4% enfermedad hepática crónica [Tabla 1].

Tabla 1. Características de los pacientes con COVID-19

Característica demográfica o comorbilidad	Valores
Edad (años)	51.5±13.7
Sexo	
Masculino	64.0(159)
Femenino	35.1(86)
Comorbilidades	
Enfermedades cardiovasculares	6.9(17)
Dabetes mellitus	30.6(65)
Hipertensión arterial sistémica	33.5(82)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3.7(9)
Tabaquismo	24.9(61)
Cáncer	2.4(6)
Enfermedad renal crónica	3.7(9)
Enfermedad hepática crónica	0.4(1)
Obesidad	28.6(70)
Asma	2.4(6)

## Signos y síntomas de COVID-19

Se identificaron además los signos y síntomas de COVID-19, siendo el síntoma más predominante la tos hasta en un 75.9% de los pacientes, de los cuales el 61.6% cursó con tos no productiva, el 13.9% con tos productiva y solo el 0.4% hemoptisis; mientras que la disnea fue reportada hasta el 73.9%, fiebre en el 65.7%, fatiga el 60.8%, mialgias el 54.7% y síntomas gastrointestinales el 17.1% [Figura 1].



**Figura 1.** Signos y síntomas de COVID-19 en los pacientes incluidos.

## Cambios en los parámetros inmunológicos entre el ingreso y el egreso en pacientes con COVID-19

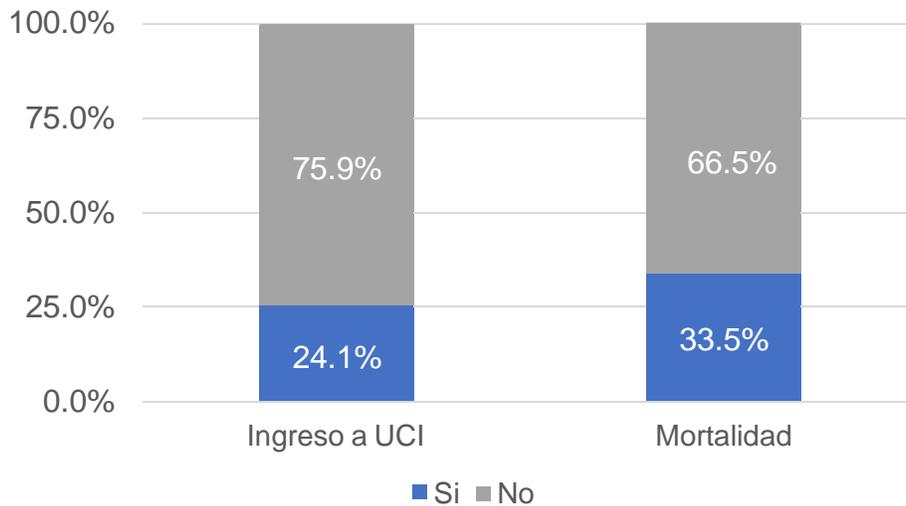
También, se compararon los cambios en los parámetros inmunológicos entre el ingreso y el egreso encontrando que, el conteo de neutrófilos se incrementó entre el ingreso y el egreso, mientras que los linfocitos se redujeron significativamente [Tabla 2].

Por su parte, los eosinófilos y basófilos disminuyeron durante el curso de la enfermedad. La hemoglobina se incrementó significativamente; mientras que, el conteo plaquetario, la VSG, la IgM y la IgG se redujeron significativamente cercano al egreso en comparación con los valores del ingreso [Tabla 2].

<b>Tabla 2. Cambios en parámetros inmunológicos entre el ingreso y el egreso</b>			
<i>Parámetro</i>	<i>Cambio (mean)</i>	<i>IC95%</i>	<i>Valor de p</i>
<b>Leucocitos</b>	0.14	-0.72 a 1.01	0.746
<b>Neutrófilos</b>	6.27	4.21 a 8.34	<b>&lt;0.001</b>
<b>Linfocitos</b>	-3.02	-4.72 a -1.32	<b>0.001</b>
<b>Monocitos</b>	-189.37	-560.06 a 181.31	0.315
<b>Eosinófilos</b>	-0.80	-1.00 a -0.59	<b>&lt;0.001</b>
<b>Basófilos</b>	-0.26	-0.32 a -0.20	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hemoglobina</b>	1.61	1.33 a 1.90	<b>&lt;0.001</b>
<b>Plaquetas</b>	-77.9	-93.88 a -61.93	<b>&lt;0.001</b>
<b>VSG</b>	-2.96	-5.20 a -0.73	<b>&lt;0.001</b>
<b>IgA</b>	-17.48	-39.48 a 4.50	0.115
<b>IgM</b>	-18.80	-29.46 a -8.14	<b>0.001</b>
<b>IgG</b>	-301.30	-500.06 a -102.54	<b>0.004</b>
<b>C3</b>	0.31	-6.30 a 6.93	0.925

## Tasa de requerimiento de ingreso a UCI y mortalidad de los pacientes con COVID-19

Del total de los pacientes, el 24.1% ameritó ingreso a la UCI y el 75.9% no; mientras que fallecieron el 33.5% de los pacientes y sobrevivieron el 66.5% [Figura 2].



**Figura 2.** Tasa de requerimiento de ingreso a UCI y mortalidad de los pacientes con COVID-19.

## Comparación de parámetros inmunológicos en pacientes que ingresaron y no a UCIN

Enseguida, se compararon los parámetros inmunológicos en pacientes que ingresaron y no a UCI encontrando que los que ingresaron a UCI tuvieron significativamente mayor estancia hospitalaria, leucocitos, neutrófilos, basófilos, BUN, ALT, AST, DHL, PT, INR, dímero D, ferritina, proteína C reactiva e IL-6 [Tabla 3]. Además de que, los pacientes que ingresaron a la UCI tuvieron menor porcentaje de linfocitos y menores niveles de albúmina [Tabla 3].

**Tabla 3. Cambios en parámetros inmunológicos entre pacientes que ingresaron y no a la UCI**

<i>Parámetro</i>	<i>Grupo si ingreso a UCI (n=59)</i>	<i>Grupo no ingreso a UCI(n=186)</i>	<i>Valor de p</i>
<b>Edad</b>	52.22±12.38	51.27±14.13	0.645
<b>Días de estancia</b>	18.71±15.56	9.34±4.42	<b>&lt;0.001</b>
<b>Leucocitos</b>	11.94±11.64	8.43±4.05	<b>0.001</b>
<b>Neutrófilos conteo</b>	9.33±7.27	6.44±3.66	<b>&lt;0.001</b>
<b>Neutrófilos %</b>	78.83±10.74	73.95±13.18	<b>0.010</b>
<b>Linfocitos conteo</b>	1.22±0.90	1.31±1.39	0.623
<b>Linfocitos %</b>	12.62±8.31	17.50±10.82	<b>0.002</b>
<b>Monocitos conteo</b>	0.60±0.38	0.52±0.48	0.237
<b>Monocitos %</b>	5.73±2.78	6.82±4.88	0.104
<b>Eosinófilos conteo</b>	0.02±0.06	0.05±0.15	0.231
<b>Eosinófilos %</b>	0.30±0.94	0.63±1.39	0.093
<b>Basófilos conteo</b>	0.03±0.05	0.01±0.02	<b>0.013</b>
<b>Basófilos %</b>	0.22±0.15	0.23±0.19	0.719
<b>Hemoglobina</b>	14.65±1.96	14.55±2.39	0.771
<b>Plaquetas</b>	233.10±85.90	221.79±90.93	0.400
<b>BUN</b>	24.71±19.45	18.75±17.04	<b>0.025</b>
<b>Creatinina</b>	1.18±1.02	1.02±1.28	0.363
<b>ALT</b>	99.81±223.21	47.19±35.53	<b>0.003</b>
<b>AST</b>	107.54±260.86	50.85±31.85	<b>0.005</b>
<b>Bilirrubina</b>	0.82±0.66	0.70±0.40	0.102
<b>DHL</b>	583.42±545.51	350.54±169.61	<b>&lt;0.001</b>
<b>Globulinas</b>	2.28±0.56	2.30±0.51	0.786
<b>Albúmina</b>	3.45±0.53	3.81±0.51	<b>&lt;0.001</b>
<b>PT</b>	14.19±2.91	12.97±2.59	<b>0.003</b>
<b>PTT</b>	31.28±21.11	27.99±18.16	0.254
<b>INR</b>	1.22±0.28	1.10±0.23	<b>0.001</b>
<b>Dímero D</b>	11.01±13.37	2.24±4.91	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ferritina</b>	1434.20±1550.86	900.55±1004.25	<b>0.005</b>
<b>Fibrinógeno</b>	555.25±162.43	513.13±140.13	0.126
<b>Proteína C</b>	151.30±91.26	111.07±96.10	<b>0.017</b>

<b>Procalcitonina</b>	1.65±2.95	0.89±3.01	0.116
<b>VSG</b>	37.58±12.93	36.36±12.88	0.585
<b>IgA</b>	349.69±134.61	320.10±121.68	0.287
<b>IgM</b>	108.07±63.06	108.31±54.61	0.985
<b>IgG</b>	1199.00±517.61	1300.57±390.24	0.273
<b>C3</b>	131.49±38.05	135.78±27.62	0.463
<b>C4</b>	23.78±10.43	30.12±22.47	0.109
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	6.43±6.00	5.42±6.21	0.536
<b>IL-6</b>	187.60±400.33	67.17±142.79	<b>0.008</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	16.29±6.02	2228.22±9890.66	0.564

### **Comparación de parámetros inmunológicos en pacientes que fallecieron y sobrevivieron**

También se compararon los parámetros inmunológicos entre pacientes que fallecieron y sobrevivieron, encontrándose que los pacientes fallecidos tuvieron significativamente mayor edad, neutrófilos, BUN, creatinina, ALT, AST, DHL, PT, INR, dímero D, ferritina, fibrinógeno, proteína C, procalcitonina e IL-6 ( $p < 0.001$ ) [Tabla 4].

Así mismo, tuvieron significativamente menor número de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y C3 ( $p < 0.05$ ) [Tabla 4].

**Tabla 4. Cambios en parámetros inmunológicos entre pacientes que fallecieron y sobrevivieron**

<i>Parámetro</i>	<b>Grupo muerte (n=82)</b>	<b>Grupo no muerte (n=163)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad</b>	57.32±11.86	48.58±13.67	<b>&lt;0.001</b>
<b>Días de estancia</b>	11.07±9.39	11.86±9.43	0.539
<b>Leucocitos</b>	10.03±4.39	8.90±7.78	0.223
<b>Neutrófilos conteo</b>	8.31±4.02	6.54±5.24	<b>0.008</b>
<b>Neutrófilos %</b>	80.83±9.32	72.25±13.34	<b>&lt;0.001</b>
<b>Linfocitos conteo</b>	0.99±0.41	1.44±1.53	<b>0.009</b>
<b>Linfocitos %</b>	11.93±7.75	18.53±10.97	<b>&lt;0.001</b>
<b>Monocitos conteo</b>	0.50±0.30	0.56±0.51	0.386
<b>Monocitos %</b>	5.37±2.74	7.15±5.04	<b>0.003</b>
<b>Eosinófilos conteo</b>	0.02±0.08	0.05±0.15	0.107
<b>Eosinófilos %</b>	0.26±0.85	0.70±1.46	<b>0.012</b>
<b>Basófilos conteo</b>	0.02±0.02	0.02±0.03	0.739
<b>Basófilos %</b>	0.19±0.13	0.24±0.20	<b>0.039</b>
<b>Hemoglobina</b>	14.36±2.37	14.68±2.25	0.300
<b>Plaquetas</b>	215.77±95.46	228.92±86.63	0.280
<b>BUN</b>	30.88±26.56	14.88±6.45	<b>&lt;0.001</b>
<b>Creatinina</b>	1.51±1.93	0.83±0.52	<b>&lt;0.001</b>
<b>ALT</b>	84.04±194.57	48.53±39.13	<b>0.027</b>
<b>AST</b>	88.12±214.50	53.56±64.43	0.062
<b>Bilirrubina</b>	0.74±0.54	0.72±0.44	0.790
<b>DHL</b>	521.58±448.66	346.13±195.97	<b>&lt;0.001</b>
<b>Globulinas</b>	2.33±0.55	2.28±0.50	0.488
<b>Albúmina</b>	3.40±0.47	3.88±0.49	<b>&lt;0.001</b>
<b>PT</b>	13.80±2.21	13.02±2.91	<b>0.040</b>
<b>PTT</b>	30.32±18.62	28.08±19.12	0.399
<b>INR</b>	1.18±0.21	1.10±0.26	<b>0.018</b>
<b>Dímero D</b>	9.45±12.84	2.5±5.50	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ferritina</b>	1481.08±1750.92	840.02±757.68	<b>&lt;0.001</b>
<b>Fibrinógeno</b>	575.11±175.30	501.48±127.11	<b>0.004</b>
<b>Proteína C</b>	177.80±104.19	97.58±82.77	<b>&lt;0.001</b>

<b>Procalcitonina</b>	1.97±3.62	0.70±2.64	<b>0.005</b>
<b>VSG</b>	38.55±13.89	35.89±12.40	0.207
<b>IgA</b>	347.54±117.86	317.06±127.20	0.219
<b>IgM</b>	105.45±54.41	109.50±57.47	0.718
<b>IgG</b>	1319.02±340.97	1259.30±454.19	0.476
<b>C3</b>	125.69±32.99	138.39±28.46	<b>0.019</b>
<b>C4</b>	25.95±13.28	29.73±22.68	0.308
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	6.11±5.48	5.50±6.42	0.696
<b>IL-6</b>	228.21±412.16	44.11±42.51	<b>&lt;0.001</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	17.55±5.67	2122.53±9652.38	0.603

## DISCUSIÓN

Desde la declaración de la pandemia de COVID-19, esta enfermedad ha causado millones y millones de contagios y fallecimientos alrededor del mundo y ha tenido un impacto social y económico considerable. Durante la infección por COVID-19, el sistema inmune responde de diversas maneras, las cuales se caracterizan por hipofunción, hiperactivación y/o anergia; estas etapas pueden estar presentes de manera diferenciada en los pacientes con enfermedad grave o crítica que requieren hospitalización. <sup>(23-24)</sup>

En el presente estudio, caracterizamos el perfil sociodemográfico, estado inmunológico y bioquímico de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el CMN 20 de Noviembre, del ISSSTE, durante los primeros tres meses de la pandemia, encontrando algunos hallazgos que a continuación se analizan.

Primero, los pacientes incluidos fueron adultos, mayormente masculinos y presentaban en su mayoría alguna comorbilidad, siendo las más comunes la hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad; aunque también estuvieron presentes en algunos pacientes las enfermedades cardiovasculares, EPOC, cáncer, enfermedad renal crónica, asma y enfermedad hepática crónica. El perfil clínico de nuestros pacientes coincide con el descrito en la población mexicana, así como el reportado en otros países, en los cuales se ha reportado una elevada frecuencia de comorbilidades entre los enfermos graves y críticos; y se ha reportado una mayor afectación de hombres gravemente enfermos, en comparación con las mujeres. Por lo que según la literatura médica, los pacientes incluidos en nuestro estudio tienen un perfil clínico típico de individuos con COVID-19 y por ende, nuestros hallazgos podrían reflejar el estado inmunológico de los pacientes con COVID-19. Además, las manifestaciones clínicas presentes en nuestros pacientes concuerdan con las mayormente reportadas en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado-grave, incluyendo: tos, disnea, fiebre, fatiga y mialgias. <sup>(25-29)</sup>

Segundo, al analizar los parámetros inmunológicos en los pacientes con COVID-19, encontramos cambios importantes en parámetros como un aumento del conteo de neutrófilos y de hemoglobina, pero con disminución de linfocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, VSG, IgM e IgG.

La neutrofilia es un claro hallazgo identificado desde el descubrimiento de la infección por SARS-CoV2 y su incremento es resultado de su participación en el control de procesos infecciosos, pues como parte del sistema inmune innato, los neutrófilos se encuentran entre las primeras células reclutadas al sitio de infección y son clave para dar forma a la respuesta inmune temprana y para mediar entre la inmunidad innata y la adaptativa. Se ha descrito que los cambios en neutrófilos persisten en la etapa de convalecencia. <sup>(30-31)</sup>

Por otro lado, estudios realizados en individuos mexicanos, reportan disminución en el conteo linfocitario en pacientes diagnosticados con COVID-19; así mismo, otros estudios han determinado que los pacientes con COVID-19 grave presentan linfopenia con mayor frecuencia y de mayor grado en comparación con las presentaciones leves, lo anterior puede explicarse como resultado de la incapacidad de la inmunidad celular para contrarrestar la infección. Por ende, la linfopenia se ha asociado a mayor grado de severidad y peor pronóstico. <sup>(32)</sup>

Además, con base en los datos registrados tanto al ingreso como al egreso de los pacientes, puede observarse una disminución en el conteo linfocitario y en la IgM, lo cual indica el deterioro del sistema inmune conforme progresa la enfermedad. La disminución de eosinófilos, basófilos y plaquetas parece indicar una menor producción, para poder incrementar la producción de neutrófilos, y de esta forma, tratar de contrarrestar la infección a través de la respuesta inmune innata y adquirida, lo cual ocurre a través de cambios en factores transcripcionales en los diversos progenitores hematopoyéticos. <sup>(33)</sup>

Tecero, al comparar los parámetros hematológicos-inmunológicos en pacientes que ingresaron a UCI, entre los fallecidos y los sobrevivientes; encontramos que los pacientes graves y los que fallecieron tuvieron menor conteo de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, C3 y/o albúmina, pero significativamente mayor conteo de leucocitos, neutrófilos, BUN, ALT, AST, DHL, PT, INR, dímero D, ferritina, procalcitonina, proteína C reactiva e IL-6. Estos hallazgos, reflejan por un lado una falla en la respuesta inmune adaptativa, así como alteraciones en la activación del complemento y un estado nutricional deteriorado, pues los niveles de albúmina fueron menores. En un estudio realizado por Montiel y cols. en pacientes mexicanos positivos para COVID-19, se documentó una pobre sobrevida en aquellos pacientes que cursaron con linfopenia y aumento de la relación neutrófilos/linfocitos, lo cual coincide con nuestros hallazgos. En otro estudio mexicano,

Cortés y cols. reportaron que la eosinopenia se asoció con mayor mortalidad en pacientes con COVID-19, coincidiendo con nuestros hallazgos. Otros estudios han reportado que también la albúmina puede usarse como un marcador para identificar pacientes con COVID-19 con mayor riesgo de mortalidad. <sup>(34-36)</sup>

Así mismo, el incremento del conteo de leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva, procalcitonina e IL-6 indica que existe una tendencia a incrementar la respuesta inmune; sin embargo, acompañado ello de un proceso inflamatorio exacerbado, conllevando a la tormenta de citocinas que finalmente es deletérea; especialmente en el pacientes con COVID-19 que presentan linfopenia, ya que una inflamación descontrolada, sin una respuesta inmune específica, más que contrarrestar la infección, conduce a daño tisular y a la activación de otras vías como las protrombóticas/fibrinolíticas como se ve reflejado por un incremento en el tiempo de protrombina, INR y dímero D. <sup>(37-39)</sup>

En su estudio realizado en pacientes del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” Rizo-Téllez y cols. encontraron menores niveles de linfocitos, eosinófilos y basófilos en pacientes fallecidos por COVID-19 que entre los sobrevivientes; pero mayor conteo de neutrófilos, ALT, AST, DHL, dímero D, ferritina, proteína C y procalcitonina, lo cual coincide con nuestros hallazgos; sin embargo, en dicho estudio no se midieron niveles de citocinas como IL-6, la cual en nuestro estudio se encontró elevada en los pacientes fallecidos en comparación con los sobrevivientes. De hecho, estudios como el de Zhou y cols. han reportado que en pacientes con COVID-19, los niveles séricos elevados de IL-6 se asocian con enfermedad crítica, uso de ventilación mecánica y mayor presencia de complicaciones, incluidas lesiones cardíacas y mayor mortalidad. <sup>(32 y 40)</sup>

El incremento de los niveles de DHL, ALT y proteína C reactiva en fallecidos por COVID-19 se ha reportado previamente en pacientes mexicanos hospitalizados y se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. En otros estudios realizados también en pacientes mexicanos, se encontró que el dímero D, la ferritina y la procalcitonina fueron parámetros asociados con el riesgo de mortalidad y predictores significativos de mortalidad. Por su parte, De la Cruz y cols. también encontraron que los niveles de procalcitonina y ferritina predicen la gravedad de COVID-19 y el posterior ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Mientras que Gerson-Cwilich y cols. reportaron que los niveles de DHL y ferritina son fuertes predictores de progresión de la enfermedad y requerimiento de estancia en

cuidados intensivos. Por lo que, nuestros hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura. (32, 41, 42 y 43)

## CONCLUSIONES

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el CMN 20 de Noviembre, del ISSSTE, presentaron un amplio porcentaje comorbilidades, siendo las tres principales: hipertensión arterial sistémica, obesidad y diabetes mellitus; es importante conocer el perfil sociodemográfico de los pacientes, ya que dichas comorbilidades se han reportado como factores de riesgo para presentar peor evolución en COVID-19.

Dichos pacientes presentaron diferencias hematológicas, bioquímicas e inmunológicas entre el ingreso y el egreso, reflejando un desequilibrio inmunológico, caracterizado por un retraso en la activación del sistema inmune de forma inicial y una posterior respuesta inflamatoria exacerbada, que conlleva a la tormenta de citocinas y desencadena la activación de vías de trombosis/fibrinólisis.

Los pacientes que ameritaron ingreso a la UCI y aquellos que fallecieron, presentaron una disminución significativa de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, C3 y albúmina; así como aumento de los niveles de neutrófilos, BUN, creatinina, ALT, AST, DHL, PT, INR, dímero D, ferritina, fibrinógeno, proteína C, procalcitonina e IL-6.

Sería de utilidad en el futuro, identificar los parámetros asociados a un mejor pronóstico, así como los predictores tempranos de ingreso a UCI y asociados a mayor mortalidad; a modo de establecer medidas terapéuticas de forma temprana para mejorar la supervivencia.

Por último, nuestros hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura.

## **APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO**

- Determinar los factores de riesgo asociados a peor evolución de COVID-19.
- Definir el perfil inmunológico de los pacientes (ingreso y egreso), a fin de realizar una asociación con la evolución del COVID-19.
- Definir el perfil bioquímico/inmunológico de los pacientes que cursan con riesgo de presentar COVID-19 de mayor severidad, a fin de establecer medidas terapéuticas de forma temprana para mejorar la sobrevivencia.

## PERSPECTIVAS

- El conocimiento de la evaluación inmunológica al ingreso es de importancia para saber la evolución probable que presentará el paciente con COVID-19, así mismo, se debieron evaluar otros factores de riesgo que repercutan en su evolución.
- Debido a que dicho estudio se llevó a cabo en los primeros tres meses de la pandemia, se consideró importante determinar el perfil bioquímico/inmunológico de los pacientes que actualmente son hospitalizados por COVID-19, tomando en consideración que la gran mayoría de la población se encuentra inmunizada contra COVID-19.
- Es relevante profundizar a futuro el resultado de las diferentes intervenciones terapéuticas establecidas en los pacientes con COVID-19 y correlacionar el estado inmunológico con el desenlace alcanzado

# ANEXOS

## Escala NEWS 2 (National Early Warning Score 2)

Coloque la puntuación en cada renglón y sume al final

Parámetro fisiológico	3	2	1	0	1	2	3	Puntaje
Frecuencia respiratoria	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25	
Saturación de oxígeno (SpO2)	≤91	92-93	94-95	≤96				
SpO2 en caso de EPOC	≤83	84-85	86-87	88-92 ≤93 sin O <sub>2</sub>	93-93 con O <sub>2</sub>	95-96 con O <sub>2</sub>	≥97 con O <sub>2</sub>	
¿Oxígeno suplementario?		SI		Aire ambiente				
Tensión arterial sistólica	≤90	91-100	101-110	111-219				
Frecuencia cardiaca	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131	
Nivel de conciencia				Alerta			CVDI*	
Temperatura °C	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1		
<b>Puntuación Total:</b>								

\* Confusión, responde al estímulo verbal, responde al estímulo doloroso e inconsciente.

Plan de acuerdo al resultado de la escala

Puntaje final	Riesgo clínico	Plan
0 - 4	Bajo	Domicilio
3 en cualquier parámetro	Bajo/medio	Medicina Interna
5 - 6	Medio	Medicina Interna
7 o más	Alto	UCI

NEWS 2: College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS 2): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP; 2017.

qSOFA: 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.

## Escala qSOFA Colocar una X si el paciente presenta el signo

Dato de alarma	Si (1 punto)	No (0 puntos)
Frecuencia respiratoria ≥ 22 x min		
Alteraciones del estado de alerta		
Tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg		
<b>Puntuación Total:</b>		

Plan de acuerdo al resultado de la escala

Sumatoria	Plan
0	Domicilio
1	Revaloración / Observación
2	Hospitalización (Medicina Interna)
3	Terapia Intensiva (UCI)

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Esakandari, H., Nabi-Afjadi, M., Fakkari-Afjadi, J., Farahmandian, N., Miresmaeili, S. M., & Bahreini, E. (2020). A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological procedures online*, 22, 19.
- 2) Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11.
- 3) Sifuentes, E y Palacios D. (2020). COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 77(2).
- 4) Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 215, 108427.
- 5) Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A. M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Meigs, D. D., Hasan, M., Patel, M., Kline, P., Chang, R. C., Chang, L., Gendelman, H. E., & Kevadiya, B. D. (2020). The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 15(3), 359–386.
- 6) Mexico: WHO Coronavirus Disease (COVID.19) Dashboard. <https://covid19.who.int/region/amro/country/mx>.
- 7) Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., Chen, Y., & Zhang, Y. (2020). COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 128.
- 8) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 15:497–506.
- 9) Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395:507–13.
- 10) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 323:1061–9.

- 11) Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 8:475–81.
- 12) Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 55:102763.
- 13) Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 46:846–8.
- 14) Mortaz, E., Tabarsi, P., Varahram, M., Folkerts, G., & Adcock, I.M. (2020). The Immune Response and Immunopathology of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11,2037.
- 15) Policard, M., Jain, S., Rego, S., & Dakshanamurthy, S. (2021). Immune characterization and profiles of SARS-CoV-2 infected patients. *bioRxiv: el servidor de preimpresión para biología*, 2021.02.17.431721.
- 16) Channappanavar R, Perlman S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* (2017) 39:529–39.
- 17) Williams AE, Chambers RC. (2014). The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* (2014) 306: L217–30.
- 18) Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 395:507–13.
- 19) Lei C, Huigo L, Wei L, Liu J, Liu K, Shang J, et al. (2020). Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis.* 43: E005.
- 20) Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris E, Hussein Z, Biddanda A, Cousins J, Dewsnip A, Falayi K, McCaughran W, Mullins C, Naeem A, Nwokolo M, Quah H, Bitat S, Deyab E, Ponnampalam S, Bouloux PM, Montgomery H, Baldeweg SE. (2021). Dysnatremia is a predictor for morbidity and mortality in hospitalized patients with COVID-19. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(6), 1637–1648.

- 21) NEWS 2: College of Physicians. National Early Warning Score. (NEWS 2): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP; 2017.
- 22) qSOFA: 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*.
- 23) Secretaría de Salud. Datos sobre Coronavirus. Covid-19 México: Información General. 2022.
- 24) Zhou, X., & Ye, Q. (2021). Cellular Immune Response to COVID-19 and Potential Immune Modulators. *Frontiers in immunology*, 12, 646333.
- 25) Calixto-Calderón B, Vázquez-González MF, Martínez-Peláez R, Bermeo-Escalona JR, García V, Mena LJ, et al. Pre-existing comorbidity, the highest risk factor for poor prognosis of COVID-19 among the Mexican population.
- 26) Calixto-Calderón, Basilio, Vázquez-González, María F., Martínez-Peláez, Rafael, Bermeo-Escalona, Josué R., García, Vicente, Mena, Luis J., Maestre, Gladys, Parra-Michel, Jorge R., Ceja Bravo, Leobardo A., & López-de-Alba, Pedro L. (2021). Pre-existing comorbidity, the highest risk factor for poor prognosis of COVID-19 among the Mexican population. *Nova scientia*, 13(spe).
- 27) Liu, K., Fang, Y. Y., Deng, Y., Liu, W., Wang, M. F., Ma, J. P., Xiao, W., Wang, Y. N., Zhong, M. H., Li, C. H., Li, G. C., & Liu, H. G. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese medical journal*, 133(9), 1025–1031.
- 28) García-Alvarado, F. J., Muñoz-Hernández, M. A., Moran Guel, E., González-Martínez, M., Macías Corral, M. A., & Delgado-Aguirre, H. A. (2021). Risk Factors and Clinical Phenotypes Associated with Severity in Patients with COVID-19 in Northeast Mexico. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 21(9), 720–726.
- 29) Van Vinh Chau, N., Lam, V. T., Dung, N. T., Yen, L. M., Minh, N., Hung, L. M., Ngoc, N. M., Dung, N. T., Man, D., Nguyet, L. A., Nhat, L., Nhu, L., Ny, N., Hong, N., Kestelyn, E., Dung, N., Xuan, T. C., Hien, T. T., Phong, N. T., Tu, T., ... Oxford University Clinical Research Unit COVID-19 Research Group (2020). The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(10), 2679–2687.

- 30) Wu, J., Wu, X., Zeng, W., Guo, D., Fang, Z., Chen, L., Huang, H., & Li, C. (2020). Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Investigative radiology*, 55(5), 257–261.
- 31) Reusch, N., De Domenico, E., Bonaguro, L., Schulte-Schrepping, J., Baßler, K., Schultze, J. L., & Aschenbrenner, A. C. (2021). Neutrophils in COVID-19. *Frontiers in immunology*, 12, 652470.
- 32) Williams, T., Kästele, V., Mann, E., Knight, S., Menon, M., Jagger, C., Khan, S., Konkell, J., Shaw, T., Rattray, M., Pearmain, L., Horsley, A., Ustianowski, A., Prise, I., & Hussell, T. (2021). P058 Persistence of neutrophil abnormalities in COVID-19 convalescence. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(Supplement 1): 247-55.
- 33) Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X., & Rashidian, M. (2020). Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology letters*, 225, 31–32.
- 34) Wang, X., Wen, Y., Xie, X., Liu, Y., Tan, X., Cai, Q., Zhang, Y., Cheng, L., Xu, G., Zhang, S., Wang, H., Wei, L., Tang, X., Qi, F., Zhao, J., Yuan, J., Liu, L., Zhu, P., Ginhoux, F., Zhang, S., Zhang, Z. (2021). Dysregulated hematopoiesis in bone marrow marks severe COVID-19. *Cell discovery*, 7(1), 60.
- 35) Montiel-Cervantes, L. A., Medina, G., Pilar Cruz-Domínguez, M., Pérez-Tapia, S. M., Jiménez-Martínez, M. C., Arrieta-Oliva, H. I., Carballo-Uicab, G., López-Pelcastre, L., & Camacho-Sandoval, R. (2021). Poor Survival in COVID-19 Associated with Lymphopenia and Higher Neutrophile-Lymphocyte Ratio. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 23(3), 153–159.
- 36) Cortés-Vieyra, R., Gutiérrez-Castellanos, S., Álvarez-Aguilar, C., Baizabal-Aguirre, V. M., Nuñez-Anita, R. E., Rocha-López, A. G., & Gómez-García, A. (2021). Behavior of Eosinophil Counts in Recovered and Deceased COVID-19 Patients over the Course of the Disease. *Viruses*, 13(9), 1675.
- 37) Violi, F., Cangemi, R., Romiti, G. F., Ceccarelli, G., Oliva, A., Alessandri, F., Pirro, M., Pignatelli, P., Lichtner, M., Carraro, A., Cipollone, F., D'ardes, D., Pugliese, F., & Mastroianni, C. M. (2021). Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19?. *Antioxidants & redox signaling*, 35(2), 139–142.
- 38) Wong R. (2021). Inflammation in COVID-19: from pathogenesis to treatment. *International journal of clinical and experimental pathology*, 14(7), 831– 844.

- 39) Görlinger, K., Dirkmann, D., Gandhi, A., & Simioni, P. (2020). COVID-19-Associated Coagulopathy and Inflammatory Response: What Do We Know Already and What Are the Knowledge Gaps?. *Anesthesia and analgesia*, 131(5), 1324–1333.
- 40) Xu, R., Liu, C., Xu, X., Hu, Y., Zhu, B., & Yang, C. (2022). Role of cytokine storm in coronavirus infections: culprit or accomplice?. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 27(3), 102.
- 41) Zhou, J., He, W., Liang, J., Wang, L., Yu, X., Bao, M., & Liu, H. (2021). Association of Interleukin-6 Levels with Morbidity and Mortality in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Japanese journal of infectious diseases*, 74(4), 293–298.
- 42) Vidal-Cevallos, P., Higuera-De-La-Tijera, F., Chávez-Tapia, N. C., Sanchez-Giron, F., Cerda-Reyes, E., Rosales-Salyano, V. H., Servin-Caamaño, A., Vázquez-Medina, M. U., & Méndez-Sánchez, N. (2021). Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico: a multi-centre retrospective cohort study. *Annals of hepatology*, 24, 100338.
- 43) De-la-Cruz-Cano, E., Jiménez-González, C., López-Victorio, C. J., Cadena-Sandoval, D., Díaz-Gandarilla, J. A., Escobar-Ramírez, A., & González-Garrido, J. A. (2021). Niveles de procalcitonina y ferritina predicen la severidad de Covid-19 en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos [Procalcitonin and ferritin levels predict the severity of Covid-19 in patients admitted to the intensive care unit]. *Salud publica de Mexico*, 63(5), 583–584.
- 44) Gerson-Cwilich, Raquel, Shveid-Gerson, Daniela, Noguez-Ramos, Alejandro, López-Zepeda, Lorena, Rodríguez-Soto, Benigno E., Villegas-Osorno, Diana A., Valente-Acosta, Benjamín, García-Guerrero, Javier, & Moreno-Sánchez, Francisco. (2021). Biomarkers associated with coronavirus disease-19 disease progression in a Mexican hospital. *Revista médica del Hospital General de México*, 84(2), 64-70.



**Dra. María Eugenia Vargas Camaño**  
**Investigador Responsable**  
**Servicio Inmunología Clínica y Alergia**  
**Presente.**

En seguimiento a su solicitud de evaluación del protocolo de investigación titulado "**Estado inmunológico en pacientes hospitalizados por covid-19 en el CMN 20 de Noviembre**" del cual usted funge como investigador responsable – principal, le informamos que después de ser evaluado por los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y Bioseguridad del "**Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"**", los cuales están debidamente registrados ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); **aprobaron** y dictaminaron **procedente** su realización, con Número de Folio Interno de esta Coordinación **04-036.2021**.

No omito mencionar, que de acuerdo a la instrucción de la **Dirección Normativa de Salud** por medio del oficio **No. DNS/085/2020**, en el cual a la letra menciona que "*todo protocolo que involucran tema COVID19, una vez aprobado por los comités locales sin excepción deberá contar con la **ratificación** de los Comités Nacionales*", por lo anterior, su protocolo ha sido enviado a ratificación por los Comités Institucionales que depende de la Dirección Normativa de Salud.

A partir de este momento **será responsabilidad del Investigador Principal**, realizar a satisfacción los objetivos del proyecto aprobado, así como *dar cumplimiento y apego a las **Buenas Prácticas Clínicas** contempladas en la Ley General de Salud en Materia de Investigación, la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y para dar respuesta a los órganos fiscalizadores del ISSSTE, sobre la supervisión en materia de investigación, para mantener los estándares de seguridad, justicia, autonomía y respeto a nuestros pacientes que participan en investigación en salud*; deberá cumplir ante esta Coordinación y a los comités de Ética en Investigación y en su caso al de Bioética con los informes **semestrales** de la evolución del proyecto y de ser procedente del manejo de presupuesto, y si así lo amerita su investigación deberá enviar copia **de la carta de consentimiento bajo información de todos los pacientes** que participen. Este consentimiento deberá incluir el número de expediente, dirección, dirección electrónica y teléfono de cada uno de los pacientes reclutados en el entendido de que esta información es **confidencial** y será susceptible de ser auditada por el comité de ética en investigación y autoridades regulatorias competentes en caso de ser solicitado.

**Es responsabilidad del investigador principal notificar sobre cualquier efecto adverso** ocurrido en los pacientes en investigación tanto a la **Comisión de Ética a través de esta Coordinación, al Comité de Farmacovigilancia como a la Secretaría de Salud (COFEPRIS) y en los formatos** correspondientes y tiempos obligatorios al tipo de evento a reportar.

Con el fin de dar cumplimiento a la reglamentación en investigación vigente en México y a la que estará obligado (a) es necesario acceda al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, al "Consejo de Salubridad General, a la comisión para la Certificación de Establecimientos de Atención Médica, Estándares para la Certificación de Hospitales en Investigación" así como a la Comisión Nacional de Bioética.

Las autoridades de este **Centro Médico Nacional "20 De Noviembre"** están comprometidas con impulsar la investigación en salud bajo los más estrictos estándares científicos y éticos contemplados en la legislación Mexicana y en los tratados internacionales que se han suscrito por lo que le felicita por su interés en materia.

Deseándole que esta investigación cumpla los propósitos que se han planteado, sin otro particular, quedamos de usted.

**Atentamente**

**Dr. Paul Mondragón Terán**  
**Coordinador de Investigación**

**Vo. Bo.**  
**Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá**  
**Subdirector de Enseñanza e Investigación**

**Dra. María Eugenia Vargas Camaño**  
**Investigador principal**

