



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



**TÍTULO:**

Asociación de la sobrevida y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en pacientes críticos con SARS CoV2

TESIS

QUE PRESENTA

**MENDOZA ADAME JOSÉ CLEMENTE**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA CRÍTICA

ASESOR PRINCIPAL

**DRA. ROMERO GUTIÉRREZ LAURA**

ASESOR ASOCIADO

**DR. SALVADOR CALLEJA ALARCÓN**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2021**



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.


INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Asociación de la sobrevida y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en pacientes críticos con SARS CoV2

  
Dra. Victoria Mendoza Zubieta  
Jefe de la División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



  
Mtra. Laura Romero Gutiérrez  
Profesora Titular del Curso Medicina Crítica

  
Dr. Salvador Calleja Alarcon  
Profesor adjunto de Medicina Crítica



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÁVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro COMITÉ ÉTICA COMBIOÉTICA 09 CEI 023 2017042

FECHA Miércoles, 22 de diciembre de 2021

Mtra. Laura Romero Gutiérrez

### PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación de la sobrevida y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en pacientes críticos con SARS CoV2**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-230

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

MENTALMENTE

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

PA

IMSS

HEALTH SECURITY FOR ALL

## **INDICE**

RESUMEN .....	5
IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES .....	7
INTRODUCCIÓN .....	8
MARCO TEÓRICO .....	8
JUSTIFICACIÓN .....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	17
OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	17
OBJETIVO GENERAL .....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
MATERIAL Y METODOS .....	19
DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTO .....	21
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	23
TABLA DE VARIABLES .....	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	27
CONSIDERACIONES ETICAS .....	28
VALOR CIENTIFICO Y SOCIAL .....	31
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	31
PRODUCTOS ESPERADOS.....	33
RESULTADOS. ....	34
DISCUSIÓN .....	41
CONCLUSION.....	47
REFERENCIAS. ....	48

## **RESUMEN**

**TÍTULO:** Asociación de la sobrevida y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en pacientes críticos con SARS CoV2.

**OBJETIVO:** Determinar Asociación de la sobrevida y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en pacientes críticos con SARS CoV2.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 y estado crítico con ventilación mecánica, a los cuales se les realizó determinación de quimiocinas al momento del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos COVID(UCI-COVID) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez.” Se registraron datos clínicos y bioquímicos y se evaluó finalmente la condición de egreso de terapia intensiva para conocer la sobrevida y el seguimiento del paciente.

**FACTIBILIDAD:** Se contó con las determinaciones de las interleucinas proinflamatorias séricas en un grupo específico de pacientes, así como datos clínicos y de laboratorio para poder realizar el análisis que se planteó. Se realizó estadística descriptiva, se compararon los grupos de acuerdo con la distribución de los datos y la asociación se realizó mediante la prueba de regresión logística. Se consideró un nivel de significancia de  $p \leq 0.05$  utilizando el programa estadístico SPSS 24.0 .

**RESULTADOS:** En el presente estudio se reunieron un total de 30 pacientes donde la mortalidad se presentó en 13 pacientes, representando el 43.33% del total de los pacientes con base a los datos obtenidos se pudo determinar que, dentro de los factores de riesgo, la edad estuvo mayormente relacionada con la mortalidad en

UCI. La presencia de lesión renal fue un factor que contribuye a la mortalidad de los pacientes. La concentración de quimiocinas en pacientes que sobrevivieron a la infección fue menor en comparación a los no sobrevivientes, sin embargo, no presento un resultado estadísticamente significativo.

**CONCLUSIONES:** Con base a los resultados de este estudio no se demostró que las concentraciones de quimiocinas tuvieran un impacto significativamente estadístico. La mortalidad de nuestro grupo en estudio estuvo relacionada con la disfunción orgánica a nivel renal y la presencia de estado de choque a su ingreso a cargo de la UCI las cuales constituyeron las únicas variables estadísticamente significativas.

**TIEMPO EN QUE SE DESARROLLÓ:** Del 01 abril al 30 de junio del 2021.

## **IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES**

Nombre	Laura Romero Gutiérrez
Cargo	Profesor titular de la especialidad en medicina crítica.
Adscripción	Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”
Teléfono	55 2104 6525
Correo electrónico	<a href="mailto:laurelesrg@gmail.com">laurelesrg@gmail.com</a>

Nombre	José Clemente Mendoza Adame
Cargo	Médico residente de segundo año de medicina crítica.
Adscripción	Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”
Teléfono	74 7162 3418
Correo electrónico	<a href="mailto:nk.icma@gmail.com">nk.icma@gmail.com</a>

Nombre	Salvador Calleja Alarcón
Cargo	Profesor adjunto de la especialidad en medicina crítica.
Adscripción	Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”
Teléfono	55 4800 3391
Correo electrónico	<a href="mailto:dr.scalleja@gmail.com">dr.scalleja@gmail.com</a>



## **INTRODUCCIÓN**

### **Marco teórico**

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es ocasionada por el virus SARS-CoV2, el cual es virus tipo ácido ribonucleico (ARN) que pertenece a la familia de los Coronaviridae y al orden de los Nidovirales (1,2). Los coronavirus, están ampliamente distribuidos entre los humanos y otras especies animales, como mamíferos y aves, causando diferentes manifestaciones como enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y alteraciones neurológicas (1,2). Algunos de estos virus, han causado brotes con altas tasas de mortalidad en diferentes partes del mundo, como es el caso del SARS-CoV en China en los años 2002 y 2003, y el Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS) en Oriente Medio (2,3).

El COVID-19 surgió en diciembre del 2019, posterior a los reportes en China de un brote de cuadros de neumonía de etiología desconocida en el mercado de Wuhan, provincia de Hubein, China. El agente causal aislado fue un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV2 (1). La secuencia genómica del virus se logra establecer en enero del 2020 y el 11 de febrero se establece como oficial la nomenclatura del SARS-CoV2 para el nuevo coronavirus como agente causa de la enfermedad COVID -19 (4,5).

Dentro de las características del SARS-CoV2, encontramos como ya se mencionó previamente es un virus con material genético de ARN, de cadena simple envuelto (2,6), el cual se introduce a las células del tracto respiratorio utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), principalmente en las células epiteliales alveolares, especialmente los neumocitos tipo II, aunque cualquier célula

que exprese el receptor de la ECA2, puede ser infectado (6–8). El virus se interioriza mediante las proteínas espiculadas de su superficie el cual se une al receptor ECA2, y se inicia un proceso de endocitosis y posteriormente se desencadena una serie de reacciones que inducen la expresión y liberación de citocinas y quimiocinas por las células epiteliales alveolares (2,6–8).

La nucleocápside del SARS-CoV2 induce la producción y liberación de IL-6 y factor de necrosis tumoral-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en las células epiteliales pulmonares mediante la expresión del factor nuclear Kappa B (9–13), siendo este evento el inicial, ante la infiltración masiva de células inflamatorias en el parénquima pulmonar, las cuales replican la respuesta inflamatoria inducida por el virus, pasando de una respuesta inflamatoria local a una afectación sistémica (10,11).

En cuanto a las características clínicas la infección por SARS-CoV2 tiene un amplio rango de manifestaciones, cursando desde los pacientes asintomáticos a enfermedad leve a moderada (80-85%) y los que presentan la manifestación más severa como es la enfermedad grave y el estado crítico (5-7%) manifestándose como el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) (6,7).

En el caso de los pacientes que desarrollan la manifestación más severa, estos representan una pequeña proporción de todos los casos sin embargo con alto impacto en la sobrevida. Los pacientes en estado crítico son aquellos que presentan dificultad respiratoria, estado de choque, disfunción o falla orgánica adicional a la pulmonar (8). Este grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria progresiva, evolución a la condición conocida como SIRA, la cual se caracteriza por un inicio agudo, infiltrados pulmonares bilaterales nuevos o de reciente inicio, hipoxemia grave y edema pulmonar que no se explica por falla cardíaca o sobrecarga hídrica

(10). Para fines epidemiológicos se ha propuesto que un caso de COVID-19 grave en el adulto se define como la presencia de disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 x minuto, saturación de oxígeno menor o igual a 93%, una relación PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> menor de 300 mm Hg o la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax de más del 50% (10,11). La mortalidad descrita en este grupo de pacientes oscila entre un 40-70%. Existen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de un cuadro severo por SARS-CoV2, dentro de los que destaca la edad, la presencia de comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, inmunosupresión entre otras (7,8,10,11).

El brote actual por SARS-CoV2, declarado como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020, ha representado un gran reto para los diversos sistemas de salud y gobiernos de todo el mundo (14). En México se identificó el primer caso el 28 de febrero del 2020 y no es sino hasta el 30 de marzo del 2020, que el gobierno de México declaró la emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor, a la epidemia de enfermedad generada por el virus SARS-CoV2 (COVID-19), la cual se mantiene vigente hasta la fecha (15).

A nivel mundial, se han reportado en la primera quincena de mayo del 2021, un total de 164,423,903 casos acumulados, con un total de 3,408,431 muertes por SARS-CoV2 (14,16). De acuerdo con las cifras de la Secretaría de Salud de México, al 18 de mayo de 2021, se han reportado 239 millones de casos positivos para SARS-CoV2, de los cuales 1,910,000 son personas recuperadas y 221,000 personas fallecidas por esta enfermedad (9,16).

Aunque varios factores de esta infección y sus consecuencias no están completamente claros, la presencia y participación de quimiocinas específicas es sin duda crucial para el desarrollo y progresión de COVID-19. La tormenta de

citocinas y el síndrome de liberación de citocinas a menudo resultante, son características fisiopatológicas en las infecciones por COVID-19 relacionadas con sus casos más graves y fatales. En este evento hiperinflamatorio, las quimiocinas y otras citocinas están altamente reguladas al alza y, por lo tanto, ya no cumplen su función beneficiosa en la respuesta del huésped, pero causan efectos dañinos (17).

Las quimiocinas son miembros de una gran familia de pequeñas proteínas solubles, que fueron descubiertas por su control de adhesión, quimiotaxis y capacidad de activación de leucocitos. No obstante, ahora se sabe que están implicados en otras funciones igualmente importantes, por ejemplo, angiogénesis, hematopoyesis, desarrollo embriológico, desarrollo de células B y T, maduración de células dendríticas, inflamación, infección, crecimiento tumoral y metástasis (18).

Por tanto, el creciente interés por las quimiocinas y sus receptores se debe no solo a las propiedades quimioatrayentes de las quimiocinas, sino también a su contribución a los procesos inmunitarios que no implican directamente la migración de leucocitos. Según el número y el espaciado de los dos primeros residuos de cisteína conservados en el N-terminal, las quimiocinas se han dividido en cuatro subfamilias (CXC, CC, CX3C y C) y median sus funciones uniéndose a receptores acoplados a proteína G (18).

Además de unirse a los receptores de quimiocinas GPCR típicos, las quimiocinas también se unen a otra clase de biomoléculas llamadas glicosaminoglicanos (GAG), que se unen a las proteínas centrales de las superficies celulares o proteoglicanos de la matriz extracelular (17).

Los GAG presentan y activan quimiocinas para hacerlas adecuadas con el fin de

movilizar y reclutar varias células inmunes. El síndrome de dificultad respiratoria aguda, que a menudo ocurre en las manifestaciones patológicas más graves de COVID-19, se caracteriza por una mayor presencia de leucocitos infiltrados. Esta migración de células inmunitarias puede resultar en insuficiencia respiratoria grave con sepsis u otros eventos clínicos consecuentes (17).

Esta interacción puede resultar en múltiples vías de transducción de señales, dependiendo de la subunidad del reproductor y la proteína efectora activada. Desencadena una cascada de eventos intracelulares que promueven desde la transcripción de genes hasta el reordenamiento del citoesqueleto y la quimiotaxis. El patrón de migración de poblaciones celulares y de leucocitos en particular está estrechamente relacionado con la expresión de receptores de quimiocinas. Una de las características asociadas con el sistema de quimiocinas es una aparente redundancia: varios receptores de quimiocinas se unen a múltiples ligandos y, a su vez, un solo ligando se une a múltiples receptores (18).

Otra clasificación general de las quimiocinas se basa en criterios funcionales que las agrupan en quimiocinas homeostáticas e inflamatorias. Las quimiocinas homeostáticas se expresan constitutivamente y regulan la migración de leucocitos y sus precursores. Las quimiocinas inflamatorias son inducibles y regulan la migración de leucocitos hacia los tejidos en respuesta a un estímulo inflamatorio, como daño tisular, inflamación o infección. Muchas de las quimiocinas inflamatorias tienen una amplia selectividad de células diana, actuando tanto sobre las células de la inmunidad innata como adaptativa (18).

Si bien la producción y liberación de citocinas en individuos sanos subyace a un equilibrio esencial de factores inflamatorios y homeostáticos, en el caso de

enfermedades inflamatorias, a menudo puede ocurrir una sobreproducción incontrolada de citocinas, lo que tiene consecuencias fatales para los organismos. Por lo tanto, ha surgido el interés en investigar el papel de las quimiocinas desreguladas en la infección por SARS-CoV-2. En la actualidad, un término muy frecuente y discutido en este contexto es el llamado fenómeno de tormenta de citocinas, que aparece como un evento caracterizado por una hiperactividad fulminante de las células inmunes productoras de citocinas proinflamatorias, denominada hipercitoquinemia, que puede conducir a una severa o incluso casos potencialmente mortales de fallas orgánicas múltiples (17).

Las quimiocinas se consideran biomarcadores potentes y dianas terapéuticas en una serie de enfermedades como la aterosclerosis, la esclerosis múltiple y la colitis. Por lo tanto, el análisis de los niveles de quimiocinas y citocinas en suero en pacientes con COVID-19 en diferentes etapas de gravedad se ha considerado una estrategia de diagnóstico, particularmente cuando se correlacionan sus niveles con la progresión de la enfermedad (17,18). A principios de 2020, Huang et al. informaron niveles plasmáticos ya elevados de las quimiocinas CXCL-8 (IL-8), CXCL-10 (IP-10), CCL-2 (MCP-1), CCL-3 (MIP-1) y CCL-4 (MIP-1) y valores elevados de varias citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , PDGF, TNF- $\alpha$  y VEGF). La primera identificación de COVID-19 identificó por primera vez a los pacientes de COVID-19 en comparación con los controles sanos (17,18). Xiong et al agregaron a la lista la expresión mejorada CXCL-1, CXCL-2 y CXCL-6 al realizar la secuenciación del transcriptoma de ARN de las muestras de líquido de lavado broncoalveolar de pacientes que padecen COVID-19 en comparación con individuos sanos (17,19). Chi, Ge y col. informaron

un aumento de los niveles séricos de CCL-2, CCL-7 (MCP-3), CXCL-10, CXCL-9 (MIG) y CCL-3 en pacientes con manifestaciones clínicas. Si bien estos datos muestran claramente la regulación ascendente de varias quimiocinas, los datos de algunas quimiocinas como RANTES (regulado en la activación, T normal expresado y secretado, CCL-5) son menos claros: mientras que Zhao Qin et al, demostraron niveles séricos elevados en casos leves, pero no graves de COVID-19, Li et al. describió los resultados opuestos (20).

Hasta ahora, sólo ha habido un número limitado de fármacos en desarrollo clínico que se dirigen a las quimiocinas ya sea directamente o inhibiendo sus receptores y ninguno ha llegado al mercado para estas indicaciones.

## **JUSTIFICACIÓN**

La infección por SARS-CoV2 es un problema de salud muy relevante en la actualidad, ya que representa la condición sanitaria más importante de la última década, generando un gran número de casos, con una mortalidad importante, generando un impacto sanitario, económico y social. Aproximadamente del 5-10% de los casos, evolucionan con la manifestación más grave de la enfermedad, desarrollando SIRA el cual amerita manejo con ventilación mecánica y atención por parte de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

La sobrevida de los pacientes en estado crítico puede estar determinada por la severidad de la enfermedad aguda, las comorbilidades, el retraso en la atención y la disponibilidad de los insumos o servicios de salud. Existen características innatas de las enfermedades agudas como son los procesos subyacentes, en el caso de la enfermedad grave por COVID-19, la respuesta inflamatoria puede condicionar la capacidad de recuperación y en consecuencia la sobrevida. A partir de un grupo de pacientes que se analizaron diversos elementos inflamatorios, pretendemos evaluar esta asociación.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La pandemia por SARS-CoV2 ha representado un reto a nivel mundial, desde la perspectiva de prevención, diagnóstico, tratamiento y control de las complicaciones. En una proporción de los pacientes con infección por SARS-CoV2, la severidad de la enfermedad hace que requieran atención dentro de las unidades de cuidados intensivos, donde se brinda el soporte necesario para solventar las disfunciones orgánicas que se pueden presentar.

La respuesta inflamatoria está integrada por elementos celulares y humorales, los cuales van entrelazados para inducir la activación, la amplificación, el mantenimiento y en su momento la limitación de esta. La capacidad de sobrevivencia de los seres vivos depende en gran medida de la respuesta inmune que se genera ante un insulto o proceso infeccioso activo, como ocurre en el caso de la infección por SARS-CoV2, en donde las concentraciones séricas de inmunoglobulinas pueden jugar un papel muy importante.

Nuestra unidad hospitalaria ha tenido un importante número de pacientes en estado crítico con infección por SARS-CoV2 y ventilación mecánica, a los cuales se les ha tomado como parte de un protocolo previo, la determinación de citocinas proinflamatorias, por lo que deseamos explorar si existe asociación entre las concentraciones de las quimiocinas que atraen a los neutrófilos y la sobrevivencia de los pacientes con infección con SARS-CoV2 grave y ventilación mecánica.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre la duración de la ventilación mecánica y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en pacientes críticos con SARS- CoV 2?

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la asociación de la sobrevida y las concentraciones séricas de las quimiocinas que atraen neutrófilos en pacientes críticos mayores de 18 años con neumonía por SARS- CoV2 ingresados al área de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez.”

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Describir los aspectos sociodemográficos de los pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS- CoV2 ingresados al área de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”
2. Cuantificar la concentración de las quimiocinas que atraen neutrófilos de los pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS- CoV2 al ingreso al área de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” con

neumonía grave por SARS-CoV2 y ventilación mecánica del 01 de abril al 30 de junio del 2021.

3. Valorar la duración de días de ventilación mecánica invasiva en pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS- CoV2 ingresados al área de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del 01 de abril al 30 de junio del 2021.
4. Establecer si la sobrevida de los pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS- CoV2 ingresados al área de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” en los que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias a su ingreso del 01 de abril al 30 de junio del 2021.
5. Evaluar las variables potencialmente de riesgo asociadas a mal pronóstico (edad, sexo, IMC  $\geq$  30, e Índice de Comorbilidad de Charlson) que pueden modificar la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 .

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

1. **Objeto de estudio:** Epidemiológico
2. **Fuente de datos:** Primarios y secundarios, ya que los datos se recolectarían directamente de los expedientes clínicos y de una base de datos respectivamente.
3. **Tiempo en el que se estudia el evento:** Retrospectivo, Transversal, Descriptivo.
4. **Control de las variables:** Observacional
5. **Fin o propósito:** Analítico
6. **Diseño:** Cohorte
7. **Sede:** Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI, CDMX
  - Nivel de atención: tercero
  - Forma en que los pacientes acuden a la unidad: espontánea, referencia de segundo nivel de atención de unidades médicas adscritas.
8. **Universo y Población del Estudio:** Expedientes de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 en los que se realizó determinación de quimiocinas que atraen neutrófilos al ingreso a UCI de CMNSXXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021.
9. **Tamaño de la Muestra:** No se calculó tamaño de la muestra ya que se incluirá la totalidad de los expedientes de pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 en los que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI de CMNSXXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021 que cumplan

con los criterios de selección. Se trata de un muestreo simple y por conveniencia y asignación de casos secuencial.

## **DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS**

Se elaboró un protocolo con base a lo establecido a normas de investigación en la Ley General de Salud y presentación del mismo ante el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación, del Instituto Mexicano del Seguro Social; para su evaluación y obtención de registro. Así mismo, se obtuvo autorización del director institucional para revisión del expediente clínico.

Una vez obtenido el número de registro, se procedió a la obtención del listado de expedientes de pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 en los que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso al área de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del 01 de abril al 30 de junio del 2021 de manera secuencial y por conveniencia ya que se incluyó la totalidad de los expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Posteriormente se hizo la revisión de los expedientes clínicos físico y electrónico para obtención de la información y se tomaron los datos de las citocinas proinflamatorias a partir de la base de datos de un protocolo de inflamación previamente autorizado en el instrumento de recolección de datos en concordancia con variables principales y generales establecidas. En este formato se asignó un número de folio secuencial a cada expediente revisado para mantener la confidencialidad de los datos personales y datos metabólicos e inmunológicos de laboratorio recolectados en el expediente clínico y base de datos.

Se registró fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso a hospital, fecha de ingreso a terapia intensiva, las variables demográficas, comorbilidades, presencia de estado de choque, necesidad de ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal al ingreso a UCI. Finalmente se registró la fecha de egreso de terapia intensiva y la condición clínica en la que egresan, siendo este el punto donde concluye el seguimiento de los pacientes.

Se realizó un análisis del tiempo de supervivencia de los expedientes de pacientes ingresados en este protocolo desde la fecha y hora de ingreso a UCI de CMNSXXI hasta su egreso hospitalario ya sea por defunción o vivo por cualquier causa. Para las variables de interés, medición de citocinas proinflamatorias, se midió su valor al ingreso, a fin de comparar entre el “grupo expuesto” y el “grupo no expuesto” la ocurrencia del evento de interés: la sobrevida hospitalaria.

Con relación al tipo de población, la definimos como cohorte abierta, ya que se consideró la entrada de expedientes de pacientes al estudio de manera secuencial y continua que cumplieron con los criterios de inclusión, durante el periodo de reclutamiento determinado entre el 01 de abril y el 30 de junio del 2021. Los expedientes de pacientes incluidos no salieron del estudio, y se siguieron hasta su egreso hospitalario ya sea por defunción, o egreso vivo por cualquier causa.

Se procedió al análisis estadístico de la información recolectada para la presentación de resultados ante el equipo de trabajo y autoridades del hospital, elaboración del manuscrito y difusión de resultados mediante publicación de este.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de Inclusión**

1. Expedientes de pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS-CoV2 que ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN siglo XXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021.
2. Expedientes de pacientes que contaron con medición de citocinas proinflamatorias al momento de su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo SepúlvedaGutiérrez” CMN siglo XXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021 en la base de datos de un protocolo de inflamación previamente autorizado.

### **Criterios de No Inclusión**

1. Expedientes de pacientes embarazadas.
2. Expedientes de pacientes con antecedente de enfermedades inmunosupresoras, cáncer, infección por VIH, o en tratamiento previo con inmunosupresores.
3. Pacientes que desarrollaron durante su estancia hospitalaria infecciones asociadas a la atención de la salud.

### **Criterios de Eliminación**

1. Expedientes de pacientes con neumonía por SARS-CoV2 con datos incompletos de las variables de interés en el expediente clínico y base de datos en la UCI del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN siglo XXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021.



## TABLA DE VARIABLES

Variable	Clasificación			Definición		Indicador
	Tipo	Naturaleza	Nivel de Medición	Conceptual	Operacional	
Condición de egreso	Dependiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Tipo de Egreso de paciente hospitalizado en una unidad médica: -Egreso por mejoría -Egreso voluntario -Egreso por fuga -Egreso por defunción	Tipo de egreso del paciente de la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021, en el que se egresó por defunción o vivo por cualquier causa.	-Vivo por cualquier causa -Egreso por Defunción
Requerimiento de Soporte de Ventilación Mecánica	Dependiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Paciente que requiere soporte invasivo de ventilación mecánica por fracaso respiratorio por uno o varios de los siguientes: Glasgow <8, patrón respiratorio inefectivo, fatiga de los músculos respiratorios, capacidad pulmonar vital baja, deterioro del patrón del sueño, deterioro del intercambio gaseoso relacionado con: Hipoxemia PaO2 <60 mmHg y Sat O2 <90% con aporte de oxígeno, o Hipercapnia progresiva con PaCO2 >50 mmHg y pH < 7.25.	Se consideró con requerimiento de soporte de ventilación mecánica a aquellos pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 que se documentó en expediente clínico soporte ventilatorio durante su estancia hospitalaria.	Si No
Duración de uso de Ventilación Mecánica	Dependiente	Cuantitativa	Discreta	Tiempo en días en que el paciente requiere ventilación mecánica invasiva	Tiempo en días de requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonía por SARS-CoV2 ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos en Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021	Números enteros-Días
Tasa de letalidad hospitalaria asociada a neumonía por SARS-CoV2	Dependiente	Cuantitativa-Continua	Razón	Cociente entre el número de fallecimientos a causa de una determinada enfermedad en un período de tiempo y el número de afectados por esa misma enfermedad en ese mismo período por 100  <i>Fallecimiento de una enfermedad</i>  $\frac{\# \text{ de afectados}}{\text{Número de casos confirmados}} \times 100$	Cociente entre el número de fallecimientos en la UCI de CMNSXXI a causa de neumonía por SARS-CoV2 durante el 01 de abril al 30 de junio del 2021 y el número de casos confirmados en la UCI de CMNSXXI de pacientes con neumonía por SARS-CoV2 afectados durante el 01 de abril al 30 de junio del 2021 por 100  <i>Número de fallecimientos</i>  $\frac{\text{Número de fallecimientos}}{\text{Número de casos confirmados}} \times 100$	% Porcentaje

Edad	Independiente	Cuantitativa-Discreta	Razón	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la actualidad, medido en años	Tiempo que transcurrió desde el nacimiento hasta la actualidad, medido en años. Se re-categorizó a cualitativa, dicotómica, nominal basado en el punto de corte establecido por el gobierno de México en sus algoritmos de atención, tomando como factor de mal pronóstico la edad $\geq 65$ años (21) Dato que se recabo del expediente clínico.	$\geq 65$ años < 65 años
Sexo	Independiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Características genotípicas que diferencian a un hombre de una mujer	Características genotípicas que diferencian a un hombre de una mujer; dato se recolectó del expediente clínico.	Hombre Mujer
Obesidad	Independiente	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo. Se define por un índice de Masa Corporal (IMC) $\geq 30$ .	Se consideró con Obesidad a aquellos pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 que se le calculó $IMC \geq 30$ , cálculo que se realizará de la talla y peso tomado de la hoja de enfermería del expediente clínico.	Si No
Concentración sérica de quimiocinas que atraen neutrófilos	Independiente	Cuantitativa	Razón	Cantidad de quimiocinas detectables en suero de química sanguínea	Cuantificación mediante inmunoensayo con una curva de referencia de concentración conocida, de: GRO $\alpha$ (CXCL1), IL-8 (CXCL8)	pg/mL
Índice de Charlson	Independiente-Confusora	Cuantitativa	Discreta	Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto.	Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades (enfermedades consideradas limitantes en la escala funcional) de pacientes con neumonía por SARS-CoV2 ingresados en UCI de Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021	Números enteros
Gravedad de la enfermedad	Independiente-Confusora	Cuantitativa	Discreta	Grado en que la enfermedad pone en riesgo la vida del enfermo	Grado de gravedad de la enfermedad medido mediante la escala de APACHE-II en pacientes con neumonía por SARS-CoV2 ingresados en UCI de Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021	Números enteros/puntos

Disfunción Orgánica	Independiente-Confusora	Cuantitativa	Discreta	Función anormal de los órganos corporales.	Presencia de alteraciones de la función de los órganos corporales medido mediante la escala de SOFA en pacientes con neumonía por SARS- CoV2 ingresados en UCI de Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021	Números enteros-puntos
Falla orgánica múltiple	Independiente-Confusora	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener la homeostasis sin un soporte terapéutico.	Alteración en la función de dos o más sistemas orgánicos incapaces de mantener homeostasis sin un soporte terapéutico en pacientes con neumonía por SARS- CoV2 ingresados en UCI de Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021	Si No
Días de estancia hospitalaria	Independiente-Confusora	Cuantitativa	Discreta	Días de internamiento de un paciente en una unidad hospitalaria	Días de internamiento de un paciente con neumonía por SARS- CoV2 ingresados desde admisión continua en Centro Médico Nacional Siglo XXI, hasta el día de su egreso en el periodo comprendido del 01 de abril al 30 de junio del 2021	Números enteros-Días
Días de estancia en UCI	Independiente-Confusora	Cuantitativa	Discreta	Días de internamiento de un paciente en Unidad de Cuidados Intensivos	Días de internamiento de un paciente con neumonía por SARS- CoV2 ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos en Centro Médico Nacional Siglo XXI, hasta el día de su egreso de dicha unidad en el periodo comprendido del 01 de abril al 30 de junio del 2021	Números enteros-Días
Lesión Renal Aguda	Independiente-Confusora	Cualitativa-Dicotómica	Nominal	Disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desechos, instaurado en horas a días, determinado por el incremento en el valor sérico de azoados o disminución de diuresis con respecto al nivel basal.	Disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desechos, instaurado en horas a días, determinado por el incremento en el valor sérico de azoados o disminución de diuresis con respecto al nivel basal en pacientes con neumonía por SARS- CoV2 ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos en Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021	Si No

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables nominales y/o categóricas se expresaron como porcentajes. Las variables continuas son expresadas como promedio  $\pm$  desviación estándar para los datos paramétricos y como medianas con rango intercuartil (RIC) para los no paramétricos. Se determinó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof. Se utilizó la prueba T de Student para la comparación de los datos paramétricos y la prueba U de Mann-Whitney para comparar los no paramétricos y se utilizó la prueba Chi<sup>2</sup> para comparar las variables categóricas. El análisis de asociación se realizó mediante la determinación de razón de momios (OR) utilizando una regresión logística múltiple, y se realizó un análisis sobrevida mediante la construcción de las curvas de Kaplan Meier. En todos los casos, un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

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

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente protocolo se trató de una investigación sin riesgo debido a que no se tuvo contacto con el paciente ya que la recolección de los datos fue mediante la revisión de expedientes clínicos y de una base de datos de un protocolo de inflamación previamente aprobado; de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el Capítulo 1, Artículo 17, Sección I, no requiere consentimiento informado, más si autorización de las autoridades institucionales para revisión del expediente clínico y base de datos, y previa aprobación del Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN siglo XXI.

Este protocolo se apega a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, NOM-012-SSA2-2012, *Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos*, *Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública*, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, así como el informe de Belmont (respeto al individuo, beneficencia y justicia), destacando que la información personal de los expedientes de los pacientes fue conocida únicamente por el investigador principal y los investigadores asociados, negando el acceso a estos datos al resto de las personas. Así mismo, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, última reforma DOF 02-04.2014. TÍTULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPÍTULO I, se enfatiza lo siguiente:

El Artículo 17: como riesgo de la investigación la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del

estudio, acorde al diseño del protocolo, se estadifico como ***sin riesgo***, debido a que se trata de un estudio retrospectivo, en los cuales, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, entre los que se consideraron: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identificó ni se trataron aspectos sensitivos de su conducta.

- Artículo 23: establece que, en caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

Se obtuvo un listado de expedientes de pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 en los que se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN siglo XXI del 01 de abril al 30 de junio del 2021 de manera secuencial y por conveniencia ya que se incluyó la totalidad de los expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Posteriormente se hizo la revisión de los expedientes clínicos físico y electrónico para obtención de la información y se tomaron los datos de las citocinas proinflamatorias a partir de la base de datos de un protocolo de inflamación previamente autorizado en el instrumento de recolección de datos en concordancia

con variables principales y generales establecidas. En este formato se asignó un número de folio secuencial a cada expediente revisado para mantener la confidencialidad de los datos personales y datos laboratoriales recolectados en el expediente clínico y base de datos. Se registró fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso a hospital, fecha de ingreso a terapia intensiva, las variables demográficas, comorbilidades, presencia de estado de choque, necesidad de ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal al ingreso a UCI. Finalmente se registró la fecha de egreso de terapia intensiva y la condición clínica en la que egresaron, siendo este el punto donde concluyó el seguimiento de los pacientes.

## **VALOR CIENTÍFICO Y SOCIAL**

Con la información recolectada en este protocolo, se pudo identificar si en la población mexicana se replicaron los resultados de estudios realizados en otras poblaciones y así contribuir al conocimiento nacional y mundial disponible, beneficiando a la población mexicana local que ingresó en nuestra institución con elevación de quimiocinas proinflamatorias pronóstico de gravedad y mortalidad para su captación oportuna dirigiendo hacia ellos los recursos disponibles para el tratamiento de soporte disponible, y contribuir a la formación de una base de datos que se pueda utilizar para futura planeación y toma de decisiones en nuestra institución.

El protocolo se sometió a un Comité de Ética antes de ser aplicado.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos Humanos**

**Investigador principal:** Dra. Laura Romero Gutiérrez, Médico No Familiar adscrito al área de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez,” y asesor principal en la coordinación del protocolo y orientación metodológica.

**Investigador asociado:** Dr. Salvador Calleja Alarcón, Médico No Familiar adscrito al área de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez,” y asesor en la coordinación del protocolo.

**Investigador asociado:** Dr. José Clemente Mendoza Adame, Médico Residente de



Medicina Crítica en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez,” encargado de la revisión de artículos para la redacción del protocolo, así como la recolección de información, procesamiento y análisis de los datos obtenidos.

### **Recursos Físicos**

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

### **Recursos Materiales**

Se estipuló ocupar hojas de papel para la impresión y copias del instrumento para recolección de datos, computadora portátil con programa Word para redacción del protocolo y programa Excel para descripción de resultados y gráficas, e impresora para impresión de documentos. Se contó con acceso a los expedientes y bases de datos del protocolo de inflamación previamente aprobado que nos permitieron obtener la información necesaria para la realización del estudio.

### **Recurso Financieros**

El mantenimiento y costos derivados del uso de equipo laboratorial para procesamiento de muestras sanguíneas (quimiocinas proinflamatorias), computadoras que contaron con acceso al expediente electrónico y sistema de

acceso a resultados laboratoriales está a cargo del IMSS. Los gastos de papelería, impresiones y copias quedaron a cargo de los investigadores.

### **Factibilidad**

El Instituto Mexicano del Seguro Social cuenta con la infraestructura, material, instalaciones, y recursos humanos adecuados para que se llevará a cabo el estudio. Se consideró que fue 100% factible.

### **Productos Esperados**

Base de datos con estadísticas local y actuales de parámetros de quimiocinas proinflamatorias asociado a la sobrevida en pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS- CoV2 ingresados en Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” y la unidad de cuidados intensivos del 01 de abril al 30 de junio del 2021; obtención de tesis de posgrado y publicación posterior en revista científica.

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

## RESULTADOS

### **Características demográficas y clínicas**

La población de estudio se compone de 30 sujetos, 21 hombres y 9 mujeres, en edades de 50 a 71 años. La mayoría con obesidad con un IMC de 29, con hipertensión y diabetes, como las comorbilidades más frecuentes Tabla 1.

En cuanto a la sobrevivencia de los pacientes que ingresaron a la UCI, encontramos una diferencia estadísticamente significativa con la edad  $p=0.009$ , los pacientes que sobrevivieron tenían un rango de edad entre 39 y 62 años, a diferencia de los que no sobrevivieron tenían una edad de 60 a 73 años. Además de la presencia de hipertensión, a pesar de no ser significativa, los pacientes sobrevivientes casi no presentaron hipertensión en comparación con los pacientes que no sobrevivieron (tabla 1).

	Todos	vivas	muertos	p
n (%)	30	17 (56.67)	13 (43.33)	
Sexo				
Hombre n (%)	21	7 (33.3)	14 (66.7)	0.25
Mujeres n (%)	9	5 (55.6)	4 (44.4)	
Edad (años)	63 (50-71.25)	53.5 (39.0-62.5)	67 (60.0-73.0)	0.009
peso (Kg)	82.5 (75.5-9.22)	90.5 (75-105)	81 (77-90)	0.31
Talla (cm)	162.5 (152.75-170.0)	164 (155.5-170.5)	162 (152-170)	0.88
IMC	29.87 (26_58-36.29)	34.02 (27.65-3.227)	28.54 (26.51-36.05)	0.49
Hipertensión arterial sistémica n (%)	18 (60)	5 (27.8)	13 (72.2)	0.09
Diabetes mellitus n (%)	9 (30)	4 (44.4)	5 (55.6)	0.75
cardiopatía isquémica n (%)	1 (3.3)	0	-100	1
Insuficiencia cardíaca crónica n (%)	1 (3.3)	1 (100)	0	0.21
EPOC n (%)	3 (10)	0	3 (100)	0.25
Dislipidemia	2 (6.7)	1 (50)	-50	1
Úlcera gastroduodenal	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4
hipotiroidismo	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4
Insuficiencia renal crónica n (%)	1 (3.3)	0	1 (100)	1
Inmunosupresión	1 (3.3)	1 (100)	0	0.4
RCP previo	1 (3.3)	0	1 (100)	1
Tabaquismo activo n (%)	4 (13.3)	2 (50)	2 (50)	1
índice de Charlson (puntaje)	0 (0-1)	0 (0-1)	(0-1)	0.95
días de inicio de síntomas y acudir a Triage	8 (6-11)	7 (4-10)	8 (7-13)	0.11

Días de inicio de síntomas	11 (8.75-13.25)	10.5 (8.5-11.5)	11.5 (9-16)	0.2
----------------------------	-----------------	-----------------	-------------	-----

---

n: número; Kg: kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; UCI: Unidad de cuidados intensivos; \* Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° de Mann Whitney

---

Con respecto a las características de tratamiento pre y hospitalario, se tomó en cuenta, si el sujeto fue tratado desde casa, el uso de oxígeno pre hospitalario, el uso de esteroides, de antibióticos, sin embargo, ninguno de estos aspectos fue significativo en la sobrevida del paciente.

El estado de choque fue una condición clínica relevante, dado que la presencia de esta requirió la asistencia terapéutica con vasopresores. Ambas variables no contribuyeron en torno a la sobrevida del paciente ( $p=0.05$ ) al igual que la presencia de lesión renal ( $p=0.004$ ), a diferencia de los pacientes que no ingresaron bajo estas condiciones, quienes tuvieron una mejor sobrevida ( $p=0.005$ ). Siendo estos los parámetros críticos decisivos en la sobrevida del paciente. Adicional al éxito de extubación del paciente después de la etapa crítica (Tabla 2).

Las escalas pronósticas que se realizaron como APACHE II y SOFA, además del índice de Kirby inicial y a las 24 horas no fueron procedimientos significativos en la sobrevida de los pacientes Tabla 2. Al igual que si se presentaron coinfecciones bacterianas, los días de estancia en la UCI, y la realización de la traqueotomía no fue significativo (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de sujetos analizados al ingreso y durante su evolución				
	Todos	vivos	muertos	p
n (%)	30	17	13	
Recibió tratamiento en casa n (%)	26 (86.7)	9 (34.6)	17 (65.4)	0.12
Uso de oxígeno prehospitalario n (%)	12 (40)	4 (33.3)	8 (66.7)	0.71
Uso de esteroide prehospitalario n (%)	13 (43.3)	5 (38.5)	8 (61.5)	0.88
Uso de antibióticos prehospitalarios n (%)	22 (73.3)	8 (36.4)	14 (63.6)	0.5
Uso de vasopresor al ingreso n (%)	23 (76.7)	7 (30.4)	16 (69.6)	0.05
Estado de choque al ingreso n (%)	23 (76.7)	6 (26.1)	17 (73.9)	0.005
Lesión renal al ingreso n (%)	9 (30)	0	9 (100)	0.004
kirby inicial	83.5 (69.25-117.5)	89 (75-124.5)	78 (66-108)	0.51
Peor Kirby a las 24 hrs	101 (76.75-143.75)	111.5 (80-166)	97 (75-127)	0.32
Puntaje de APACHE II	17 (11-19.5)	11 (7.5-18.5)	18 (16-21)	0.04
Puntaje SOFA	7.5 (6-12)	7.5 (5.5-12.5)	8 (6-11)	0.94
Coinfección bacteriana durante hospitalización	22 (73.3)	9 (40.9)	13 (59.1)	0.86
Germen Aislado positivo n (%)	22 (73.3)	9 (40.9)	13 (59.1)	0.86
Infección por Acinetobacter n (%)	15 (50)	7 (46.7)	8 (53.3)	0.45
Días de ventilación mecánica	11.5 (7-15)	10.5 (6.5-14.5)	12 (9.5-15.5)	0.69
PEEP más alto en 24 hrs iniciales	12 (10-12)	12 (11-12)	10.5 (10-12)	0.46
FiO2 más alto en 24 hrs iniciales	70 (58.75-91.25)	80 (50-95)	62.5 (60-90)	0.75
Éxito en la Extubación n (%)	11 (42.3)	11 (100)	0	0.0001
Realización de traqueostomía n (%)	4 (14.3)	3 (75)	1 (25)	0.28
Días de estancia en UCI	12.5 (8-16)	13 (7.5-19.5)	18 (8.016)	0.82

n: número; Kg: kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; UCI: Unidad de cuidados intensivos; \* Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° de Mann Whitney

Con respecto a las mediciones metabólicas, a todos los pacientes se les realizaron análisis clínicos de biometría sanguínea y funcionamiento hepático, como son, medición de glucosa, urea, creatinina, BUN, bilirrubina total, LDH, triglicéridos, colesterol, sodio, potasio, cloro, leucocitos, hemoglobina, hematocrito entre otros. Siendo la concentración de urea, creatinina y BUN, los parámetros que fueron estadísticamente significativos ( $p=0.02$ ,  $0.002$  y  $0.02$  respectivamente) en la sobrevida de los pacientes, se encontró mayor concentración de estos metabolitos en los pacientes que no sobrevivieron Tabla 3. Además de la medición de la procalcitonina ( $p=0.004$ ), que se encontró elevada en los pacientes fallecidos. Tabla 3.

Tabla 3. Características de laboratorio de los sujetos analizados

n (%)	Todos		vivos	muertos	p
	30	30	17	13	
Glucosa (mg/dL)	140 (12.25-212.75)	136 (127-200)	180 (116-245)		0.27
Urea (mg/dL)	512 (40.15-64.72)	40.7 (27.8-51)	64 (49.2-77)		0.02
Creatinina (mg/dL)	0.89 (0.75-117)	o. 74 (0.58-0.79)	1.01 (0.89-139)		0.002
BUN (mg/dL)	26 (19-33.5)	19 (13-26)	30 (20.9-36)		0.02
Bilirrubina total (mg/dL)	0.59 (0.36-0.92)	0.50 (0.40-0.83)	0.60 (0.30-0.76)		0.88
Albúmina (mg/dL)	2.8 (2.6-3.2)	2.8 (26-3.4)	2.8 (26-3.1)		0.57
LDH (mg/dL)	508.5 (359.25-660.75)	392 (351-711)	541 (362-705)		0.41
Triglicéridos (mg/dL)	220 (178-273.5)	265 (148-302)	212 (173-278)		0.81
Colesterol (mg/dL)	167 (147-186.5)	186 (155-246)	160 (119-175)		0.09
Sodio mEq/L	140.5 (136.75-143)	141 (137-143)	139 (135-143)		0.27
Potasio mEq/L	4.6 (4.17-5.1)	4.5 (3.9-4.7)	4.9 (4.1-5.8)		0.1
Cloro mEq/L	105 (102-108)	105 (102-108)	105 (102-110)		0.75
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /L)	14.62 (9.40-19.05)	10.70 (7.01-17.33)	15-51 (11.55-27.37)		0.06
Hemoglobina (g/dL)	15 (13.5-17.3)	14.6 (12.7-17.3)	15.15 (13.6-17.4)		0.37
Hematocrito (%)	46.25 (41.57-52)	45.3 (37.9-52)	46.5 (41.6-53.5)		0.49
VCM (fL)	91.10 (86.55-94.80)	90 (86.6-94.3)	911 (89.8-97.7)		0.57
HCM (pg)	29.95 (29.15-30.95)	29 (27.8-30.4)	30.7 (29.6-319)		0.04
CMHC (g/dL)	32.9 (3195-33.92)	32.7 (317-33.5)	32.8 (32.1-3.39)		0.27
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /μL)	308 (228-415.25)	312 (225-492)	298 (219-405)		0.49
RDW (%)	13.5 (12.97-14.05)	13.7 (13-14.2)	13.5 (13.1-14.2)		0.92
VPM (fl)	10.45 (10-11)	10.7 (10-11)	10.4 (10-11)		0.98
Neutrófilos (103/μL)	13.40 (8.33-17.32)	9.7 (5.58-15.31)	14.43 (10.26-23.57)		0.06
Linfocitos (103/μL)	0.69 (0.42-0.93)	0.60 (0.41-0.90)	0.75 (0.42-1.0)		0.95
Monocitos (103/μL)	0.39 (0.29-0.81)	0.33 (0.29-0.78)	0.43 (0.29-078)		0.085
INR	1.15 (1.12-1.25)	1.14 (1.08-1.15)	1.21 (1.15-1.27)		0.04
Dímero D (μg/mL)	1.76 (0.98-3.50)	1.82 (1.01-11.93)	156 (0.63-3.1)		0.46
Fibrinógeno (mg/dL)	722.5 (572.5-819.75)	724 (565-894)	721 (603-828)		0.82
TTP (segundos)	28.90 (25.75-31.95)	28.8 (23.9-32.5)	29 (27.5-32.1)		0.69
TP (segundos)	15.05 (13.97-16.30)	14.8 (13.2-16.5)	15.7 (15-16.3)		0.25
Ferritina (ng/mL)	1044 (604.85-1383.5)	790 (638.85-1719.5)	1080 (552.4-1335)		0.63
Procalcitonina	0.27 (0.13-0.70)	0.16 (0.1-0.23)	0.4 (0.28-0.79)		0.004
Proteína C reactiva (mg/L)	8.46 (2.78-15.40)	3.54 (2.17-8.46)	13.89 (5.13-15.40)		0.19
pH peor valor 24 hrs iniciales	7.32 (7.25-7.38)	7.37 (7.30-7.39)	7.30 (7.25-7.35)		0.04
PaO <sub>2</sub> (mmHg) peor valor en 24 hrs iniciales	64.5 (56.5-72)	66 (58.2-71.15)	63.5 (57-72)		0.52
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) peor valor 24 hrs iniciales	45.35 (42-53.65)	42.85 (41.5-48.9)	47.6 (42.0-57.8)		0.28
Gradiente A-aO <sub>2</sub> peor valor	309.5 (260.95-380.75)	292.9(249.5-359.0)	325.92 (261.6-410.0)		0.69

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

Se realizó un análisis multivariado para la predicción de los factores de riesgo con respecto a los factores de riesgo estadísticamente significativos, antes mencionados, se encontró que, de todos los factores de riesgo ponderados, la edad es el único factor de riesgo estadísticamente significativo ( $p= 0.04$ ) que predice la sobrevida de los pacientes que se trataron en la UCI. Tabla 4.

Tabla 4. Factores de riesgo para mortalidad en la UCI análisis uni y multivariado

	Univariado			Multivariado		
	OR	1C 95%	p	OR	1C 95%	p
Edad	1.08	1.01-1.16	0.02	1.12	1.00-1.24	0.04
Estado de choque al ingreso	17	1,68-171.7	0.02	1.87	0.05-66.6	0.73
Puntaje de APACHE II	1.15	1.01-1.32	0.04	1.07	0.85-1.34	0.57
Creatinina (mg/dL)	272.79	2.08-35784	0.03	602	068-539605	0.06
Días de inicio de síntomas y acudir a triage	1.26	0,98-1.64	0.07			
uso de vasopresor al ingreso	5.71	0.88-36.88	0.07			
urea (mg/dL)	1.05	0.99-1.10	0.07			
BUN (mg/dL)	1.08	0.99-1.17	0.06			
Leucocitos ( $10^3/L$ )	1.14	0.99-1.31	0.06			
HCM (pg)	1.6	0.93-2.74	0.08			
Procalcitonina	1.33	0.62-2.84	0.46			
pH peor valor 24 hrs inicial	0	0-2.16	0.07			

La cuantificación de las quimiocinas IP-10, MIP-1a, MIP1-b e IL-8, se realizó mediante la prueba de Elisa, en los laboratorios del IMMS, Tabla 5.

Tabla 5. Comparación de concentración sérica de quimiocinas y sobrevida

	Vivo	Muerto	p
IP-10	491.34 (378-679.29)	724.2 (411.34-1155)	0.33
MIP-1a	4.61 (3.82-12.05)	13.41 (3.82-19.24)	0.28
MIP-1b	23.9 (18.26-24.99)	21.00 (16.83-25.32)	0.57
IL8	35.27 (23.25-64.64)	46.25 (35.3-58.03)	0.31

La concentración obtenida de la IP-10 fue menor en los pacientes sobrevivientes en contraste con los pacientes no sobrevivientes. Figura 1.

Figura 1. Gráfica de la concentración de la quimiocina IP-10

Comportamiento similar a la concentración de MIP-1a, donde a pesar de que no existe diferencia estadística significativa, se observó menor concentración de estas quimiocinas en los pacientes con sobrevida. Figura 2.

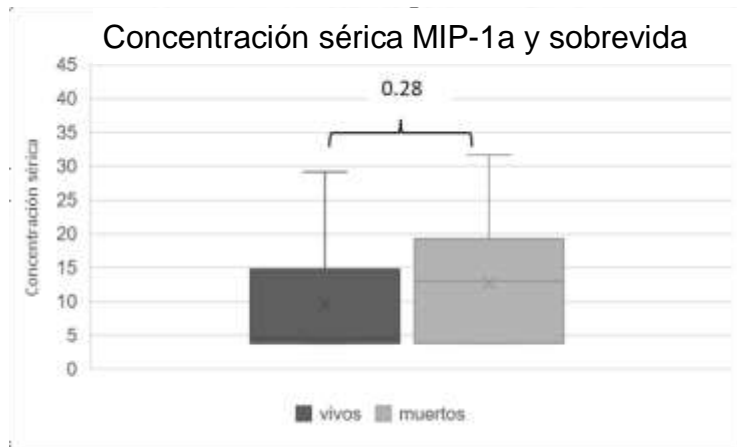
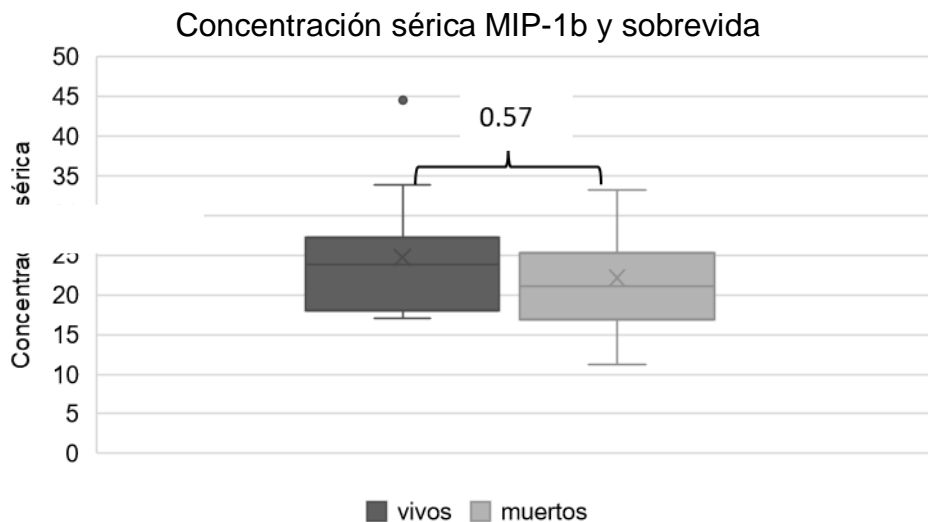
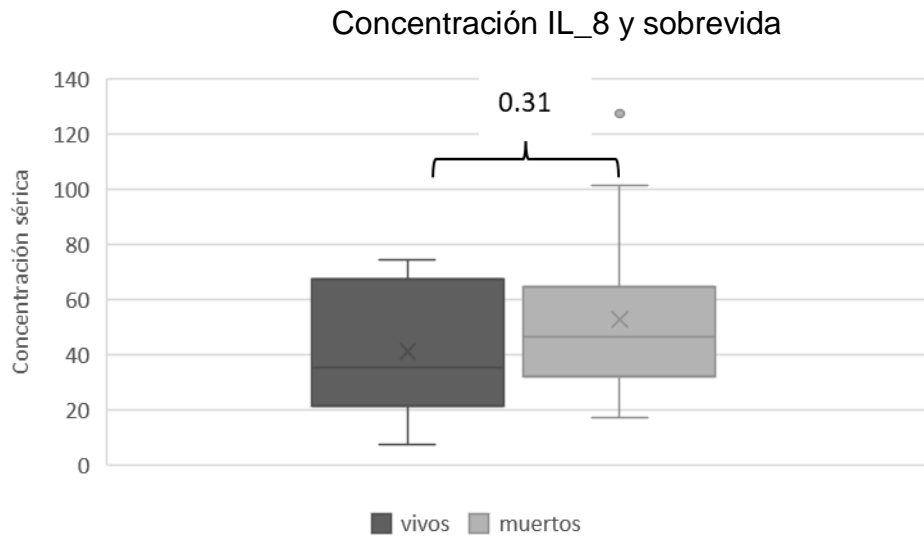


Figura 2. Esta gráfica muestra la concentración de la quimiocina MIP-1a y la sobrevida

Sobre las quimiocinas MIP1-b e IL-8, el comportamiento de la medición sérica fue contrario, estas quimiocinas incrementaron su concentración comparada en los pacientes con sobrevida, aunque no existe significancia estadística- figura 3 y 4







Figuras 3 y 4. Gráfica de concentración de quimiocinas MIP-1b y IL\_8 y sobrevida.

## **DISCUSIÓN**

La población de estudio comprendió de 30 sujetos, 21 hombres y 9 mujeres, en edades de 50 a 71 años, que llegaron a la UCI, por complicaciones respiratorias de COVID-19.

La mayoría de los pacientes ingresados, presentaron obesidad con un IMC de 29, con hipertensión y diabetes, como las comorbilidades más frecuentes Tabla 1. Observamos que las personas hospitalizadas por complicaciones de COVID, presentaron con mayor frecuencia comorbilidades como obesidad y diabetes. Como sabemos en México tenemos un problema de salud pública por obesidad y así como de personas con diabetes, diagnóstico que muchas de las ocasiones no se ha hecho consciente en el paciente. En cuanto a la sobrevida de los pacientes que ingresaron a la UCI, encontramos diferencia estadísticamente significativa con la edad  $p=0.009$ , los pacientes que sobrevivieron a la intervención tenían una edad entre 39 y 62 años, a diferencia de los que no sobrevivieron con una edad de 60 a 73 años.

La presencia de hipertensión no mostró significancia estadística, sin embargo los pacientes sobrevivientes casi no la presentaron en comparación con los pacientes no sobrevivientes (tabla 1). La hipertensión había sido una de las comorbilidades más frecuentes cómo se conserva en la tabla 1, ya que como se sabe los receptores ACE, son el principal receptor de este virus.

Con respecto a las características de tratamiento pre y hospitalario, se tomó en cuenta si el sujeto fue tratado desde casa, el uso de oxígeno pre hospitalario, el uso de esteroides, de antibióticos, pero ninguno de estos procedimientos fue significativo como predictor en la sobrevida del paciente.

Se encontró que el uso de vasopresores, no ayudaron a la sobrevida ( $p=0.05$ ). al igual que el estado de choque al ingresar, teniendo mejor sobrevida los pacientes que no ingresaron en estado de choque ( $p=0.005$ ).

Se observaron condiciones similares, si el paciente ingresaba a la UCI con lesión renal ( $p=0.004$ ). Si el paciente ingresaba con lesión renal, era muy complicado revertir la condición, por la disponibilidad de medios.

La extubación del paciente después de la etapa crítica (Tabla 2) fue uno de los parámetros de sobrevida con mayor éxito hospitalario y con significancia estadística, lo cual fue importante en la sobrevida.

Con respecto a las escalas pronósticas que se propusieron, como el Kirby inicial y a las 24 horas, el puntaje APACHE II y SOFA, no fueron significativos en la sobrevida de los pacientes Tabla 2. Al igual que si se presentaron coinfecciones bacterianas, los días de estancia en la UCI, y la realización de la traqueostomía no tuvieron significancia estadística (Tabla 2).

En cuanto a las mediciones metabólicas, a todos los pacientes se les realizaron análisis clínicos de biometría sanguínea y funcionamiento hepático, como son, medición de glucosa, urea, creatinina, BUN, bilirrubina total, LDH, triglicéridos, colesterol, sodio, potasio, cloro, leucocitos, hemoglobina, hematocrito entre otros. A pesar de que las mediciones metabólicas han sido factores de riesgo, en esta población de estudio no fueron significativas, probablemente por la baja cantidad de participantes de esta tesis. Sin embargo, la concentración de urea, creatinina y BUN, los parámetros que fueron estadísticamente significativos ( $p=0.02$ ,  $0.002$  y  $0.02$  respectivamente) en la sobrevida de los pacientes, se encontró mayor

concentración de estos metabolitos en los pacientes que no sobrevivieron tabla 3. Además de la medición de la procalcitonina ( $p=0.004$ ), que se encontró elevada en los pacientes fallecidos, tabla 3. Parámetros que indican la gravedad de los pacientes, factores que finalmente son relevantes tanto para la gravedad del paciente como para la sobrevida.

La concentración de quimiocinas se realizó en pacientes sobrevivientes comparados con los que no sobrevivieron.

A principios de 2020, Huang et al. desarrollaron un estudio de cohorte al interior de un hospital de Wuhan, China, con un total de 41 pacientes portadores de COVID 19. En este estudio se analizaron las concentraciones plasmáticas iniciales de interleucinas y quimiocinas, mostrándose más altas en los pacientes que mostraron mayor gravedad. Asimismo más altas en pacientes que se encontraban en un área de terapia intensiva en comparación de quienes no se encontraban en esta área. Por ende, en este estudio, se consideró como estrategia diagnóstica en diferentes etapas de la enfermedad.

En este trabajo la concentración de la quimiocina IP-10 fue menor en los pacientes con sobrevida, medición que está relacionada con menor proceso inflamatorio en estos pacientes en comparación con los que no sobrevivieron, posiblemente estos pacientes presentaron menor severidad de la enfermedad que los que no sobrevivieron contrario a lo reportado en el estudio realizado por Pum A y Guerreiro R (17,18), quienes establecieron una mayor concentración de quimiocinas en pacientes con eventos leves de COVID 19.

Por otro lado, en el Hospital de Especialistas en Enfermedades infecciosas You'an de Beijing, se reclutaron 71 pacientes por COVID-19 asocio que el nivel de IP-10 se

incrementó significativamente en los pacientes a la semana 1 del inicio de los síntomas en comparación con los controles de voluntarios sanos. En los pacientes clasificados como graves, los niveles de IP-10 se mantuvieron altos en las dos primeras semanas de la infección, siendo estos significativamente más altos en comparación a la infección leve. En cuanto a los pacientes clasificados con intensidad leve se observó la elevación en los niveles séricos de CCL5, no así en los graves, ya que estos no mostraron elevación durante la progresión de la enfermedad, lo cual sugirió que la presencia de CCL5, podría desempeñar un papel importante en la protección de los pacientes para no desarrollar una enfermedad grave.

En nuestros pacientes observamos un incremento de la quimiocina MIP-1a con respecto a los pacientes que no sobrevivieron al tratamiento Figura 2, Tabla 5. Sin embargo, la quimiocina MIP1-b, las concentraciones están muy similares entre los pacientes con sobrevida y los no sobrevivientes, quizá las concentraciones no son claras por el bajo número de pacientes que en este estudio se trabajaron, probablemente si se tuviera la oportunidad de incrementar el número de mediciones se logre observar la diferencia Figura 3, tabla 5.

El papel crucial de la IL-8 en la inflamación pulmonar y la patogénesis de la enfermedad, se ha sugerido como un posible blanco terapéutico para modular de manera eficiente la respuesta hiperinflamatoria en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.<sup>23</sup> En un estudio se evaluaron los niveles de IL-8 se asociaron con la muerte hospitalaria en pacientes graves/críticos con COVID-19, lo que podría ayudar a los médicos a identificar pacientes con alto riesgo de muerte en etapas tempranas. <sup>24</sup> Nosotros identificamos un pequeño incremento de esta quimiocina

en los pacientes con sobrevida, comparado con los no sobrevivientes, contrario a los que se ha publicado 24, sin embargo la elevación no es estadísticamente significativa, posiblemente por el número de pacientes estudiados, posiblemente al aumentar el número de mediciones, se logre ver si están elevados o no.

Recientemente en un estudio se evaluaron los niveles de cuatro citocinas proinflamatorias, IL-6, IL-8, IL-10 y MCP-1, en 91 pacientes con SRC asociado con sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda o quemaduras. Los niveles elevados de estas citoquinas se correlacionaron positivamente con la expresión creciente del activador de la cascada de coagulación inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1). PAI-1 capaz de causar pequeños coágulos de sangre en los vasos sanguíneos de todo el cuerpo (incluidos los vasos sanguíneos pulmonares). Es importante destacar que el aumento de PAI-1 está asociado con neumonía grave, una causa común de muerte en pacientes con COVID-19.

En lo que respecta a la población latina, Chaves- Oliveira y cols. realizaron un protocolo de investigación en Brasil al interior del Hospital Eduardo de Menezes durante 2020 el cual incluyó a 48 pacientes, el cual pretendía evaluar los niveles de citocinas y quimiocinas entre individuos infectados por SARS CoV2 con COVID 19 grave o la forma asintomática de la infección. Los niveles séricos del grupo de pacientes con episodio grave mostró niveles más altos de IL6, IL10 y CCL5 que los asintomáticos, con lo que se concluyó en el estudio que estos marcadores biológicos pueden ser mejores predictores de la evolución de COVID 19.

También han observado que una característica clínica importante es que las citocinas IL-6, IL-8, IL-10 y MCP-1, en el plasma de pacientes graves con COVID-

19, no son tan altos como los de los pacientes con SRC con sepsis, ARDS y quemaduras. Sin embargo, los autores no realizaron pruebas estadísticas para investigar directamente las asociaciones entre COVID-19 y estas citocinas, Por lo que creemos que en este estudio también es necesario un método estadístico de asociación de las quimiocinas y factores clínicos relevantes observados en la práctica clínica, importantes para identificar los factores de riesgo de la COVID-19 y la sobrevida de los pacientes.

## **CONCLUSIÓN**

En este trabajo se evaluaron las concentraciones séricas de las quimiocinas IP-10, MIP-1a, MIP1-b, IL-8 y su relación con la mortalidad en pacientes con SARS COV-2. De acuerdo a los resultados de este estudio no se demostró que las concentraciones de estas quimiocinas tuvieran un impacto significativamente estadístico en la mortalidad.

Pareciera que la concentración de quimiocinas no constituyen un factor pronóstico en el desenlace de COVID, sin embargo se desconocen los efectos de la respuesta inflamatoria aguda a mediano y largo plazo, ya que hoy por hoy se ha investigado la fatiga crónica asociada a COVID, las alteraciones de memoria a corto plazo, la falta de concentración, etcétera. (26).



## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
2. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(3):141–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
3. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–44.
5. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–43.
6. Liu Y, Mao B, Liang S, Yang JW, Lu HW, Chai YH, et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;318(6).
7. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21(7):893–903. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0)
8. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(5):506–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
9. SALUD. Información referente a casos COVID-19 en México [Internet]. 2020-04-14T00:28:50Z. 2020 [cited 2021 May 19]. Available from: <https://www.gob.mx/salud>
10. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526–33.

11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(13):1239–42.
12. Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF- $\alpha$  induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF- $\kappa$ B pathway. *Virus Res.* 2007;128(1–2):1–8.
13. Zhang X, Wu K, Wang D, Yue X, Song D, Zhu Y, et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates interleukin-6 expression through cellular transcription factor NF- $\kappa$ B. *Virology.* 2007;365(2):324–35.
14. WHO. Coronavirus Disease 2019 Situation Report 51 - 11th March 2020. *WHO Bull* [Internet]. 2020;2019(March):2633. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
15. Poder ejecutivo consejo de salubridad general. 2020;6500.
16. Engineering C for SS and. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at John Hopkins University (JHU) [Internet]. 2020 [cited 2021 May 19]. Available from: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
17. Pum A, Ennemoser M, Adage T, Kungl AJ. Cytokines and chemokines in SARS-CoV-2 infections—therapeutic strategies targeting cytokine storm. *Biomolecules.* 2021;11(1):1–21.
18. Guerreiro R, Santos-Costa Q, Azevedo-Pereira JM. As quimiocinas e os seus receptores: Características e funções fisiológicas. *Acta Med Port.* 2011;24(SUPPL.4):967–76.
19. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: Rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest* [Internet]. 2009;136(6):1631–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2408>
20. Li S, Jiang L, Li X, Lin F, Wang Y, Li B, et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(12):1–13.
21. Instituto Mexicano del Seguro Social. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. *Gob México.* 2020;1–31.
22. Chen, Y., Wang, J., Liu, C. *et al.* IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Mol Med* 26, 97 (2020).

23. The Role of Interleukin-8 in Lung Inflammation and Injury: Implications for the Management of COVID-19 and Hyperinflammatory Acute Respiratory Distress Syndrome *REVIEW article* Front. Pharmacol., 12 January 2022
24. The prognostic value of IL-8 for the death of severe or critical patients with COVID-19. Li, Hui; Zhang, Jun; Fang, Chen; Zhao, Xuming; Qian, Bin; Sun, Yihui; Zhou, Yan; Hu, Ji; Huang, Yun; Ma, Qi; Hui, Jie. *Medicine (Baltimore)*; 100(11): e23656, 2021 Mar 19.
25. COVID-19 induces lower levels of IL-8, IL-10, and MCP-1 than other acute CRS-inducing diseases \_\_\_\_\_ Liang Cheng <https://orcid.org/0000-0002-6665-6710> [liangcheng@hrbmu.edu.cn](mailto:liangcheng@hrbmu.edu.cn), Zijun Zhu, Chao Wang <https://orcid.org/0000-0001-7891-5938>, +2 , Ping Wang, Yongqun Oliver He <https://orcid.org/0000-0001-9189-9661>, and Xue Zhang-2 Authors Info & Affiliations May 10, 2021 *PNAS* 118 (21) e2102960118
26. Halabe-Cherem et al. Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes. Primera edición. 2022. Editorial Medica Panamericana.