



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

CONCENTRACIÓN SÉRICA DE PROTEÍNA C REACTIVA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON
INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD HOSPITALARIA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

ULISES HERNÁNDEZ DÁVALOS

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES:

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD DE MÉXICO, 5 DE FEBRERO DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PCR y COVID-19

Historia de la PCR

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína que se produce durante la respuesta inflamatoria de fase aguda. ⁽¹⁾ Fue descrita por primera vez por Tillet y Francis en 1930, quienes descubrieron en el suero de pacientes con neumonía una precipitina que reaccionaba con el polisacárido capsular (C) de la pared celular de *S. pneumoniae*. ⁽²⁾

Familia y evolución

La PCR pertenece a la superfamilia proteica de las pentraxinas, esto de acuerdo con su estructura de 5 subunidades. ⁽³⁾ Las pentraxinas aparecieron muy temprano en la evolución y se han conservado a lo largo de la misma, se han descrito diferentes subtipos en el cangrejo en herradura, que se considera un fósil viviente, ya que existe en la tierra desde hace aproximadamente 250-300 millones de años. ⁽³⁾ Las PCR de las diferentes especies tienen una secuencia similar de aminoácidos y homología de sus sitios funcionales con la PCR del ser humano. ⁽⁴⁾ Como parte de la familia de las pentraxinas, la PCR ha evolucionado como componente y en conjunto con el desarrollo del sistema inmune innato y adaptativo de diferentes especies, incluido el ser humano. ⁽³⁻⁴⁾

Conforme fue evolucionando, la PCR pasó de ser una proteína constitutivamente expresada en los artrópodos a una proteína de fase aguda en el ser humano. ⁽⁴⁾ Es decir, las funciones de defensa del huésped de la PCR evolucionaron para exponer sus sitios de unión a ligandos, sólo cuando es necesario, la PCR primero debe censar un microambiente inflamatorio para entonces de esta manera cambiar su estructura para llevar a cabo su función. ⁽⁴⁾

Estructura

La PCR tiene una estructura pentamérica, compuesta de 5 subunidades polipeptídicas idénticas, de 23 kDa cada una, unidas de manera no covalente en una configuración anular cíclica. ^(5,6) Cada subunidad está compuesta por 206 aminoácidos. ⁽⁵⁾ Cada subunidad tiene un sitio de unión a ligando y un sitio efector. ⁽⁵⁾

El sitio de unión al ligando de cada subunidad polipeptídica tiene una región de unión a fosfocolina, los estudios de co-cristalización y mutagénesis dirigida sugieren que los aminoácidos Phe-66, Glu-81 y Thr-76 (que se localizan en el poro hidrofóbico) son los tres residuos críticos que median la unión de la PCR a fosfocolina. ^(4, 5) La región expuesta dentro del poro hidrofóbico del residuo de Phe-66 proporcionan las interacciones hidrofóbicas con los 3 grupos metilo de la fosfocolina. ⁽⁴⁾ El residuo de Glu-81 que se localiza en el extremo opuesto del poro hidrofóbico interactúa con el nitrógeno cargado positivamente de la fosfocolina. ⁽⁵⁾ El residuo de Thr-76 es crítico para crear el poro hidrofóbico de tamaño adecuado que permita acomodar la fosfocolina. ⁽⁴⁾

Además, el sitio de unión al ligando tiene dos sitios para fijar 2 iones de calcio en cada subunidad de la PCR, estos iones de calcio se coordinan directamente con el grupo fosfato de la fosfocolina para estabilizar la unión con la PCR. ^(4, 7)

El sitio efector de cada una de las 5 subunidades de la PCR se une a la cabeza globular de la proteína del complemento C1q y a diferentes receptores Fcγ. ⁽⁵⁾ Los residuos aminoácidos de Thr-173 y Asn-186 son importantes para la unión de la PCR a los receptores FcγRIIIa y FcγRI; los residuos de Lys-

114 y Leu-176 están implicados en la unión a FcγRI y por último los residuos de Lys-114, Asp-169, Thr-173, Tyr-175 y Leu 176, median la unión de la PCR a la proteína del complemento C1q. ⁽⁸⁾

Isoformas

Las líneas de evidencia actuales apoyan el concepto de un “sistema proinflamatorio de PCR”, el cual está conformado por 3 isoformas de la PCR: la forma pentamérica funcionalmente inerte (pPCR), la cual se transforma en sus 2 isoformas extensamente proinflamatorias: pPCR* y por último su forma monomérica (mPCR). ⁽⁹⁾ Estas 3 isoformas tienen diferentes características biológicas, antigénicas y electroforéticas. ⁽¹⁰⁾

La isoforma mPCR es producto de la disociación de la isoforma pPCR, por otra parte, también la síntesis independiente de mPCR puede ser otra fuente importante de esta isoforma. ⁽¹⁰⁾ Esta isoforma no se puede detectar en cantidades significativas en la circulación por lo métodos comunes de cuantificación, lo que sugiere un predominio de su expresión tisular local. ⁽¹⁰⁾ Los dos mecanismos principales de generación de mPCR *in vivo* se explican de la siguiente manera:

- Expresión local: numerosos estudios han reportado la presencia del ARMm de la isoforma mPCR en varios tejidos extrahepáticos (adipocitos, células de músculo liso, células inflamatorias en placas ateromatosas). ⁽¹⁰⁾
- Disociación local: la disociación de pPCR en mPCR se ha observado en las membranas de las células apoptóticas y plaquetas activadas en las placas ateromatosas. ⁽¹⁰⁾

La isoforma pPCR es la que principalmente es detectada en suero, es una molécula muy estable, sin embargo, no muestra ninguna propiedad proinflamatoria intrínseca. ^(5, 10)

La forma pPCR* es la que se ha descrito más recientemente, esta forma sufre cambios conformacionales necesarios para unir y activar la proteína del complemento C1q, estos cambios estructurales no generan una franca disrupción de la simetría pentamérica global, sin embargo, estos cambios estructurales permiten la exposición de neoepitopos para unirse a C1q y activar la vía clásica del complemento. ^(5, 11)

Ligandos

La fosfocolina, y las moléculas que la contienen en su estructura, principalmente el fosfolípido conocido como fosfatidilcolina, es el principal ligando de la PCR. ^(6, 10) La fosfatidilcolina es un componente de las membranas celulares de bacterias, hongos, y células eucarióticas, particularmente si estas últimas se encuentran en proceso de necrosis o apoptosis. ^(6, 10)

Otros ligandos descritos de la PCR son: lipoproteínas plasmáticas modificadas y nativas, histonas, cromatina, ribonucleoproteínas pequeñas, membranas celulares dañadas, así como otros ligandos extrínsecos que forman parte de componentes somáticos, membranas y paredes celulares de bacterias, hongos y parásitos. ^(6, 10)

Regulación de su expresión génica

El gen de la PCR se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 (1q23.2). ⁽⁵⁾ El principal modulador de la expresión del gen de la PCR es la IL-6, mientras que la IL-1β es necesaria para potenciar la

expresión de éste. ⁽¹²⁾ La IL-6 se sintetiza en las fases iniciales de la respuesta inflamatoria y la respuesta del huésped a la infección, induciendo la expresión de diferentes proteínas de fase aguda, la más importante la PCR. ⁽⁴⁾

Tanto la IL-6 como IL-1 β controlan la expresión de las proteínas de fase aguda (como la PCR) mediante la activación de diferentes factores de transcripción: miembros de la familia C/EBP, STAT3 y el NF- κ B. ⁽¹³⁾ La regulación de la expresión del gen de la PCR depende de la interacción de estos factores de transcripción con la región promotora del gen de la PCR. ⁽¹³⁾ Los miembros de la familia C/EBP: C/EBP β y C/EBP δ son críticos para la inducción del gen de la PCR. ⁽¹³⁾ Además la región proximal del promotor del gen de la PCR tiene sitios de unión para STAT3 y el NF- κ B y la interacción de estos factores permite la unión estable de los miembros de la familia C/EBP lo que da como resultado la inducción máxima de la expresión del gen de la PCR. ⁽¹³⁾

Tejidos de expresión

La PCR se produce principalmente en los hepatocitos. ⁽¹⁴⁾ Sin embargo, se ha demostrado su producción en un amplio tipo de células como: leucocitos, epitelio respiratorio, epitelio renal, neuronas y adipocitos. ⁽⁵⁾

Un importante sitio de producción extrahepática de PCR se ha demostrado a nivel de las células del epitelio pulmonar humano (A549). ⁽¹⁵⁾ Durante la respuesta inflamatoria a nivel pulmonar hay un incremento de diferentes citocinas, que son producidas por las células del epitelio y los macrófagos alveolares. ⁽¹⁵⁾ Las principales citocinas que estimulan la producción de PCR en las células del epitelio pulmonar son: IL-6, IL-1 β , TNF α e INF γ , es probable que durante la inflamación pulmonar la PCR producida a nivel pulmonar entre a la circulación sanguínea y contribuya a la respuesta de fase aguda. ⁽¹⁵⁾ La lesión pulmonar aguda (ALI, por sus siglas en inglés), es una de las entidades en las que la incapacidad de regular la respuesta inflamatoria en los pulmones causa lesión tisular autoinducida. ⁽¹⁶⁾ El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es la forma más grave de ALI y se han demostrado niveles elevados de PCR séricos y en líquido de lavado broncoalveolar en estos pacientes. ⁽¹⁶⁾

Otro tejido extrahepático en el que se ha demostrado la producción de PCR es el riñón. ⁽¹⁷⁾ Por medio de: PCR en tiempo real, inmunohistoquímica y análisis de Western blot, se ha demostrado que las células del epitelio tubular renal cortical expresan el ARNm de la PCR y además la secretan, esto se logra después de la estimulación con IL-6, por otro lado, los transcritos del ARNm de la PCR se observan en el rechazo agudo grave del trasplante renal. ⁽¹⁷⁾ Lo anterior demuestra que la respuesta inflamatoria a nivel renal es un sitio de formación de PCR *in vivo*. ⁽¹⁷⁾

Farmacocinética y metabolismo

En adultos sanos, la mediana de concentración de PCR es de 0.8 mg/L, el percentil 90 es de 3 mg/L y el percentil 99 es de 10 mg/L. ⁽⁶⁾ Sin embargo, después de que se estimula la respuesta inflamatoria de fase aguda, los valores pueden incrementarse hasta más de 500 mg/L. ⁽⁶⁾

La síntesis hepática *de novo* comienza rápidamente después de que se presenta el estímulo, las concentraciones séricas se elevan por encima de los 5 mg/L a las 6-8 horas del estímulo inicial y tiene un pico a las 24-48 horas. ^(6, 10)

La vida plasmática media es de 18 horas, y esta vida media es constante bajo todas las condiciones de salud y enfermedad, por lo tanto, el único factor que determina la concentración sérica de PCR es su velocidad de síntesis, siendo esta velocidad de síntesis un reflejo directo de la intensidad del proceso patológico que está estimulando su producción. ^(6, 10) Cuando cesa el estímulo para su producción, la concentración sérica de PCR disminuye exponencialmente en 18-20 horas, cercano a su vida media. ^(6, 7)

Receptores

La PCR es reconocida por diferentes tipos de receptores de inmunoglobulina G (IgG), conocidos como FcγR, estos son receptores de superficie que se expresan en diferentes tipos celulares como: leucocitos de linaje linfóide y mieloide, macrófagos, plaquetas y mastocitos. ⁽¹⁰⁾ La isoforma pPCR puede unirse específicamente al receptor FcγRI (CD64) localizado en monocitos y macrófagos y a FcγRIIa (CD32a) localizado en monocitos, macrófagos, neutrófilos y plaquetas; mientras que la isoforma mPCR sólo puede interactuar con FcγRIII expresado en células endoteliales y plaquetas. ⁽¹⁰⁾

Funciones inmunológicas

La PCR tiene dos grandes vías para activar la respuesta inmune: la primera por medio de la unión a sus receptores FcγR y la otra por la unión a C1q y la activación de la vía clásica del complemento, ambas se explican a continuación.

- **Complemento:** el sistema del complemento es uno de los principales mecanismos de defensa del sistema inmune innato que está involucrado en la eliminación de microorganismos y partículas extrañas, después de ser reconocidas por la PCR o anticuerpos. ^(7, 18)

Una de las actividades más importantes de la PCR es su capacidad para interactuar con C1q, únicamente las isoformas mPCR y pPCR*, ya que la cabeza globular de C1q sólo puede unirse con la isoforma disociada (mPCR) o la espacialmente alterada (pPCR*), y activar la cascada de la vía clásica del complemento, con la consecuente generación de los productos de C3, C3a y C3b, la primera una anafilotoxina que estimula la respuesta inflamatoria local y la segunda una opsonina que aumenta la fagocitosis. ^(9, 18)

La PCR activa selectivamente los componentes tempranos de la vía clásica del complemento y no genera de manera eficiente los componentes del complejo de ataque de membrana (MAC), esto es secundario a la unión de la PCR con el factor H, una de las principales proteínas reguladoras del complemento, con la unión de la PCR al factor H se inhibe la vía alternativa de amplificación y la convertasa de C5. ^(7, 18)

- **Activación de receptores Fcγ:** la unión de la PCR con sus receptores Fcγ, permite la activación de diferentes respuestas en las células del sistema inmunitario que expresan dichos receptores. De manera general, la PCR en el ser humano induce la producción de citocinas proinflamatorias y facilita la fagocitosis. Esas respuestas inmunológicas se describen a continuación.
 - **FcγRI (CD64):** la afinidad de la PCR por este receptor es mayor que la de la IgG. ⁽¹⁸⁾ La unión de la PCR a este receptor activa la vía de señalización de la fosfolipasa D, que estimula: la liberación de TNFα...

- **FcγRIIIa (CD32a):** este receptor se encuentra presente sobre la superficie de neutrófilos y monocitos, su activación permite la fagocitosis de diferentes microorganismos opsonizados con PCR. ⁽¹⁸⁾ En estas dos células de la respuesta inmune innata también induce la expresión de citocinas proinflamatorias: IL-1β, IL-6 y TNFα. ⁽¹⁸⁾ Un aspecto importante a destacar es que la PCR también induce la producción de IL-1β y TNFα por los macrófagos alveolares humanos. ⁽¹⁸⁾
- En los monocitos específicamente, la isoforma mPCR, induce la activación de la principal integrina de los leucocitos (Mac-1) dando como resultado la adhesión monocítica, además mPCR induce la producción de especies reactivas de oxígeno por los monocitos, estas acciones son dependientes de la unión de la PCR a receptores FcγRI, FcγRIIIa y FcγRIII. ^(8, 19)
- En los neutrófilos la isoforma mPCR estimula la regulación al alza de Mac-1 lo que se correlaciona con aumento de la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales activadas *in vitro*, además, la mPCR estimula la producción de IL-8 por los neutrófilos en una forma dependiente de generación de peroxinitrito. ⁽⁹⁾
- A nivel de las células endoteliales la mPCR lleva a cabo las siguientes tareas: la estimulación endotelial con mPCR incrementa la expresión de las dos moléculas principales de adhesión endotelial, es decir; la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1 por sus siglas en inglés) y la molécula de adhesión celular vascular tipo 1 (VCAM-1 por sus siglas en inglés). ⁽⁹⁾

La expresión de ICAM-1 permite: el reclutamiento de leucocitos a los sitios de inflamación endotelial puede unir fibrinógeno y ser un contra-receptor de la integrina plaquetaria GpIIb/IIIa y de esta manera mediar la adhesión estable de las plaquetas al endotelio inflamado. ⁽⁹⁾ Por otro lado, la expresión de VCAM-1 tiene como funciones: reclutar leucocitos al sitio de inflamación endotelial. ⁽⁹⁾

- En las plaquetas la mPCR activa su función al unirse al receptor plaquetario GpIIb/IIIa y mediar la exocitosis de los gránulos alfa. ⁽⁹⁾

Proteína C reactiva y respuesta inflamatoria sistémica

Además de la respuesta a la infección, está plenamente demostrada la elevación de la PCR en diferentes y diversas causas de respuesta inflamatoria de fase aguda como: enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, vasculitis sistémicas, polimialgia reumática, enfermedad de Crohn, fiebre mediterránea familiar); necrosis (infarto miocárdico, pancreatitis aguda, apendicitis, colecistitis,); trauma (cirugía, fracturas, quemaduras); neoplasias (linfoma, carcinoma, sarcoma). ⁽⁶⁾

Proteína C reactiva e infecciones

La evidencia demuestra que la PCR tiene un papel como marcador de infección y además juega un rol de protección contra las infecciones bacterianas. ⁽⁷⁾

Una de las principales propiedades de la PCR, es la resistencia a la infección por diferentes microorganismos y está bien demostrado su papel protector en infecciones bacterianas por: *S. pneumoniae*, *S. typhimurium*, *H. influenza*, *S. aureus*, etc. ^(7, 18)

En cuanto a las infecciones virales y su relación con la PCR encontramos en una revisión sistemática, en pacientes con influenza H1N1, que se evaluó la utilidad de la PCR como biomarcador en la predicción de la gravedad de la infección, encontrando que: los pacientes con infección grave tenían niveles de PCR significativamente mayores (90 ± 44 mg/L) comparados con los que no cursaban con infección grave (55 ± 31 mg/L), $p < 0.005$.⁽²⁰⁾ En la infección por el MERS-CoV se observó que, los pacientes que presentaban mejoría en los niveles séricos de PCR, también presentaban mejoría clínica, especialmente disminución en los requerimientos de soporte ventilatorio mecánico.⁽²¹⁾

Se ha demostrado que, es la infección en general, la que causa la elevación en los niveles séricos de PCR, más que el tipo de infección; es decir, está comprobado que los niveles de PCR son menores en los controles no infectados, comparados con los pacientes con: colonización, colonización crítica, infección local e infección diseminada.⁽⁷⁾ Y el último punto importantísimo por comentar es el hecho de que los pacientes con infección diseminada tienen niveles significativamente más elevados de PCR que los pacientes con infecciones no diseminadas.⁽⁷⁾

Proteína C reactiva y su relación con COVID-19

Desde los inicios de la pandemia de infección por SARS-CoV-2 se describió que la presentación y evolución de la enfermedad no es la misma en todos los pacientes, por ejemplo: de 44 415 casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en tiempo real de hisopado orofaríngeo, el 81% (36 160 casos) fueron clasificados como leves, 14% (6168) como graves y el 5% (2087) clasificaron como críticos, esta clasificación, naturalmente, fue un análisis retrospectivo de los expedientes clínicos.⁽²²⁾

Con respecto a las diferentes presentaciones y evolución de la infección por SARS-CoV-2, la última clasificación de gravedad fue presentada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 27 de mayo de 2020 quedando dividida en 4 grupos principales:⁽²³⁾

1. COVID-19 leve: pacientes sintomáticos que cumplen la definición de caso de COVID-19 si evidencia de neumonía viral o hipoxia.
2. COVID-19 moderado: presencia de signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), pero sin signos de neumonía severa, que incluye $SpO_2 \geq 90\%$ a aire ambiente.
3. COVID-19 grave: presencia de signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más uno o más de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto; distrés respiratorio grave; o $SpO_2 < 90\%$ al aire ambiente.
4. COVID-19 crítico: pacientes que cumplan con las últimas definiciones oficiales de: SIRA, sepsis y/o choque séptico.

De acuerdo con lo mencionado previamente, las formas graves de la infección por SARS-CoV-2, se presentan aproximadamente en el 20% de los pacientes, se manifiestan como neumonía y SIRA, secundarias a síndrome de liberación de citocinas (CRS por sus siglas en inglés), de forma similar a lo que se observó en las infecciones por SARS-CoV-1, MERS-CoV y pacientes con leucemia tratados con células T.⁽²⁴⁾ Es importante señalar que el CRS se asoció como causa principal de morbimortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV y MERS-CoV.⁽²⁴⁾

La evidencia actual sugiere que pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 desarrollan el CRS.⁽²⁴⁻²⁶⁾ El individuo infectado con SARS-CoV-2 hace que su respuesta inmune a la infección sea excesiva y aberrante y si no se controla, puede dar lugar a la infección grave.⁽²⁶⁾

En el proceso inflamatorio diferentes citocinas proinflamatorias son esenciales, como: IL-1, IL-6, TNF α ; si estas citocinas tienen un incremento súbito de sus niveles circulantes se desarrolla el CRS para luego atraer a diferentes tipos celulares: neutrófilos, macrófagos, linfocitos T al sitio de infección y la producción hepática de reactantes de fase aguda como la PCR. ⁽²⁴⁻²⁶⁾ Esta tormenta de citocinas genera un efecto destructivo en los tejidos humanos por desestabilización de las interacciones endoteliales célula-célula, daño a la barrera vascular, lesión capilar, lesión alveolar difusa y falla multiorgánica y muerte. ⁽²⁴⁻²⁶⁾ La lesión pulmonar en casos de CRS puede progresar a ALI y su forma más severa: SIRA. ⁽²⁴⁻²⁶⁾

En la enfermedad pandémica COVID-19, el CRS depende en parte de la unión del virus SARS-CoV-2 a los monocitos, macrófagos y células dendríticas, por medio del receptor de la ECA2, una vez unido a estas células, se lleva a cabo su activación y producción de diferentes citocinas, destacando la IL-6, principal reguladora de la expresión de la PCR. ⁽²⁴⁾ En un estudio de características inmunológicas en la infección por SARS-CoV-2, que comparaba a pacientes con infección grave vs pacientes con infección moderada se observó que los niveles de citocinas proinflamatorias relacionadas con macrófagos (IL-6, IL-10, TNF α) estaban significativamente elevadas en los casos de infección grave, sugiriendo que el CRS pudiera estar relacionado con la gravedad de la enfermedad. ⁽²⁷⁾ Otro estudio demostró que los pacientes que fallecían secundario a la infección por SARS-CoV-2, tenían niveles significativamente más elevados de IL-6 comparados con los sobrevivientes. ⁽²⁸⁾

Si en la relación huésped parásito (humano-SARS-CoV-2), se desarrolla, como ya está demostrado, una tormenta de citocinas con la consecuente generación de CRS, con la indudable participación de la PCR y siendo medibles los niveles séricos de PCR mediante pruebas de laboratorio, en el enfermo con COVID-19 se debe llevar un seguimiento evolutivo con estas determinaciones.

Planteamiento del problema

Hasta el día de hoy no existe una prueba diagnóstica específica que pronostique la evolución del paciente hospitalizado por infección por SARS-CoV-2 de manera precisa. La PCR es una proteína que puede jugar un papel muy importante como marcador pronóstico de la evolución de pacientes con infección por SARS-CoV2. Actualmente sabemos que la infección por SARS-CoV-2 genera una respuesta inflamatoria con la producción de diferentes citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF α) y que las formas más graves de la infección generan una tormenta de estas citocinas. Ya que la IL-6 es el principal regulador de la expresión de la PCR se espera teóricamente que las formas graves de infección por SARS-CoV-2 generen mayores niveles séricos de PCR. Por lo anterior este estudio pretende determinar si existe alguna asociación entre los niveles séricos de PCR al ingreso o su elevación durante la hospitalización con la mortalidad en pacientes hospitalizados por infección con SARS-CoV-2.

Justificación

Se requiere de estudios de laboratorio que sean costo-efectivos para la atención y vigilancia de la evolución de pacientes con infección por SARS-CoV-2. Ya que en un país en vías de desarrollo como México es aún complicado determinar de manera directa y costo-efectiva los niveles séricos de las

diferentes interleucinas que se producen durante la infección por SARS-CoV-2 y sus formas graves como la tormenta de citocinas la medición de PCR sérica es un estudio que se muestra atractivo para ocupar un lugar como estudio pronóstico en pacientes con COVID-19 por ser una prueba de laboratorio de fácil acceso y disponible en diferentes instituciones de salud en nuestro país.

Objetivos

- 1.1. Objetivo general: Determinar si el incremento en la concentración sérica de proteína C reactiva en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 se asocia con incremento en la mortalidad hospitalaria.
- 1.2. Objetivos específicos:
 - 1.2.1. Determinar si la concentración sérica de proteína C reactiva al ingreso en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 se asocia con incremento en la mortalidad hospitalaria.
 - 1.2.2. Determinar si la concentración sérica de proteína C reactiva al final de la estancia hospitalaria (alta o defunción) en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 se asocia con incremento en la mortalidad hospitalaria.
 - 1.2.3. Determinar si el incremento de la concentración sérica de proteína C reactiva con respecto a su concentración inicial en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 se asocia con incremento en la mortalidad hospitalaria.

Metodología

El presente estudio se realiza de manera observacional, analítica y longitudinal, siguiendo una cohorte de pacientes mayores de 18 años, masculinos y femeninos, con diagnóstico de COVID-19, internados en el servicio de Infectología del Hospital General de México.

Al inicio de la presencia de casos de infección por SARS-CoV-2 en México y ya reconvertido el Hospital General de México para la atención de pacientes con COVID-19 en respuesta a la pandemia del año 2020, se estudiaron pacientes adultos mayores de 18 años que fueron internados para su atención en el servicio de Infectología del Hospital General de México, pabellón 405, a partir del 09-abril del año en curso. A cada uno de los pacientes se estudió de la siguiente forma.

A los pacientes hospitalizados en el Servicio de Infectología se les realiza historia clínica y su nota de ingreso hospitalario con los formatos “Nota de ingreso de paciente al servicio de Infectología” (**Anexo 3**) y “Historia clínica” (**Anexo 4**). De manera simultánea al ingreso se canalizaba al paciente y se tomaban muestras de sangre venosa para medir: glucosa, urea, creatinina, electrolitos séricos, biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático con DHL, procalcitonina, PCR, velocidad de sedimentación globular (VSG), ferritina, dímero-D, péptido natriurético cerebral (BNP *por sus siglas en inglés*) y tiempos de coagulación con fibrinógeno. En cuanto a estudios de gabinete se tomaba una radiografía de tórax portátil en el momento del ingreso.

En el transcurso de las primeras 24 horas del ingreso del paciente, se realizó la toma de muestra de exudado nasofaríngeo y orofaríngeo para realización de prueba molecular de RT-PCR en tiempo real para infección por SARS-CoV-2. Ya identificada la muestra con los datos del paciente, requisitada la solicitud en el “Formato de estudio epidemiológico para realizar prueba de RT-PCR en tiempo real para infección por SARS-CoV-2” (**Anexo 5**), la muestra se envía a laboratorio de biología molecular

en dónde se llevó a cabo la RT-PCR en tiempo real para infección por SARS-CoV-2. Dada la trascendencia de que la muestra sea ideal para esta prueba, se realizó siguiendo la metodología especificada.

La RT-PCR en tiempo real es la prueba más utilizada y confiable para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y es la prueba de referencia recomendada por la OMS para el diagnóstico de COVID-19. ^(29, 30) La prueba se puede llevar a cabo en muestras de hisopados nasofaríngeos, orofaríngeos y más recientemente en muestras de saliva. ⁽²⁹⁾ Las pruebas de RT-PCR disponibles utilizan diferentes genes de ARN del SARS-CoV-2 como objetivos de detección, los que se utilizan de manera más común son: envoltura (*env*), nucleocápside (*N*), spike (*S*), ARN polimerasa dependiente de ARN (*RdRp*) y los genes *ORF1*. ⁽²⁹⁾

En la mayoría de los pacientes con infección sintomática por SARS-CoV-2 el ARN viral buscado en muestras de hisopado nasofaríngeo se vuelve detectable, de acuerdo con el umbral de ciclado (*Ct* por sus siglas en inglés), desde el día uno de síntomas y tiene un pico en la primera semana de inicio de los síntomas. ⁽²⁹⁾ El *Ct* es el número de ciclos de replicación que se requieren para producir una señal fluorescente, mientras más bajos sean los valores de *Ct* mayores serán las cargas de ARN viral. ^(29, 31) Un valor de *Ct* menor de 40 se reporta clínicamente como una RT-PCR positiva. ^(29, 31)

Es importante destacar que una prueba positiva de RT-PCR refleja únicamente la presencia de ARN viral y no necesariamente representa la presencia de virus viables. ^(29, 31) Se ha reportado que el porcentaje de resultados positivos por RT-PCR disminuye del 100% en la semana 1 a 89.3%, 66.1%, 32.1%, 5.4% y 0% en las semanas 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente. ⁽³¹⁾ Sin embargo, los valores de *Ct* en los pacientes hospitalizados, críticamente enfermos, son menores que los valores de *Ct* de los casos leves y además la positividad de la RT-PCR en los primeros puede persistir más de 3 semanas. ⁽²⁹⁾

La sensibilidad de la RT-PCR depende del sitio de toma de muestra: lavado broncoalveolar (93%), esputo (72%), hisopado nasal (63%) e hisopado faríngeo (32%). ⁽²⁹⁾

Para evaluación del proceso inflamatorio se realizaron determinaciones de PCR durante algunos días de la estancia hospitalaria del paciente con COVID-19 moderado y severo con el objetivo de evaluar estado inicial y evolución del proceso inflamatorio.

Siguiendo la metodología mencionada se estudiaron un total de 65 pacientes con diagnóstico clínico de COVID-19 moderado o grave y confirmación diagnóstica molecular de etiología SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en tiempo real para infección por SARS-CoV-2, a estos pacientes se les dio seguimiento durante su estancia hospitalaria con la realización de pruebas de PCR hasta el desenlace por alta o defunción.

Se establecieron con los pacientes 2 grupos: grupo A, pacientes con buena evolución que terminaron en alta por mejoría; grupo B, pacientes con mala evolución que terminaron en defunción.

Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva de las variables sociodemográficas mediante la determinación de frecuencias absolutas y relativas. Se realizará comparación de medias de niveles séricos de PCR

entre los pacientes que sobreviven y no sobreviven a la infección por SARS-CoV-2 mediante prueba de t de student.

Se realizará curva ROC para determinar la capacidad de discriminar a los pacientes que sobreviven de los pacientes que no sobreviven a la infección por SARS-CoV-2.

Se realizará mediante cálculo de índice de Youden el punto de corte de mayor utilidad clínica para determinar la asociación entre los pacientes que sobreviven de los pacientes que no sobreviven a la infección por SARS-CoV-2.

Resultados

De los 65 pacientes estudiados, 44 (67.7%) correspondieron al género masculino y al género femenino 21 (32.3%), *tabla 1*. La distribución por edad fue la siguiente: menores de 30 años 3 (4.6%), de 31 a 40 años 7 (10.8%), de 41 a 50 años 16 (24.6%), de 51 a 60 años 20 (30.8%), de 61 a 70 años 16 (24.6%) y más de 70 años 3 (4.6%); de tal forma que el mayor número de casos se presentaron en personas en la cuarta, quinta y sexta décadas de la vida 52 casos (80%) . *Con una media de edad de tanto, tabla 2*. A estos pacientes se les estudió la presencia de patologías previas crónicas y encontramos que destacaron obesidad 21 (32.3%) y diabetes mellitus 15 (23.1%) la tercer comorbilidad fue hipertensión arterial con 8 (12.3%) y en menor proporción tabaquismo 7 (10.8%), inmunosupresión 6 (9.2%) enfermedad pulmonar obstructiva crónica 3 (4.6%), enfermedad renal crónica 3 (4.6%) y asma 2 (3.1%), *tabla 3*.

Las manifestaciones clínicas al ingreso de los pacientes se clasificaron en 4 grupos: sistémicas, de aparato respiratorio, de aparato digestivo y otras. En cuanto a las sistémicas la fiebre se presentó en el 87.7% (57), cefalea 66.2% (43), ataque al estado general 55.4% (36), escalofríos en el 41.5% (27) e irritabilidad 30.8% (20). Como puede observarse los tres primeros síntomas fueron: fiebre, cefalea y ataque al estado general, *tabla 4*. Del aparato respiratorio se presentó tos en el 92.3% (60), disnea en el 86.2% (56), rinorrea y odinofagia en el 30.8% (20), dolor torácico en el 27.7% (18), polipnea 15.4% (10) y cianosis en el 6.2% (4); del aparato respiratorio sin duda las principales manifestaciones fueron tos y disnea, *Tabla 5*. Del aparato digestivo diarrea en el 19.9% (11), dolor abdominal 15.4% (10) y vómito 9.2% (6), *Tabla 6*. De otros síntomas se presentaron: artralgias en el 56.9% (37), mialgias en el 55.4% (36) y conjuntivitis 4.6% (3), *Tabla 7*.

La evolución de los pacientes terminó en desenlace con alta por mejoría 43 casos (66.2%) y fallecimiento de 22 casos (33.8%), de estos últimos se presentaron desde el primer día de estancia hospitalaria 1 caso (1.5%) y al quinto, sexto y séptimo día lo más alto con 6 (9.2%), 8 (12.3%) 6 (9.2%), *tabla 8*.

Las determinaciones de PCR entre el segundo y décimo día de estancia hospitalaria variaron de 25.4 mg/dL hasta 330.6 mg/dL, siendo siempre menores entre los casos que sobrevivieron, de 25.4 mg/dL a 157.5 mg/dL, con respecto a los casos mortales, de 203 mg/dL a 330.6 mg/dL, *tabla 9*. La evolución por días de los niveles de PCR en promedio, fueron de la siguiente forma: para el grupo de pacientes que sobrevivieron en el día 2 de 157.5 mg/dl, en el día 4 de 104.5 mg/dl, en el día 6 de 107.7 mg/dl, en el día 8 de 65.1 mg/dl y en el día 10 de 25.4 mg/dl, a diferencia del grupo de pacientes que fallecieron que presentaron al día 2 218.7 mg/dl, al día 4 de 262.9 mg/dl, al día 6 de 237.0 mg/dl, al día 8 de 330.6 mg/dl y al día 10 203.0 mg/dl, *tabla 10*.

Género	# total (%)
Femenino	21 (32.3%)
Masculino	44 (67.7%)
Total	65 (100%)

Tabla 1. Distribución por género.

Edad	# total (%)
< 30	3 (4.6%)
31-40	10 (7.8%)
41-50	16 (24.6%)
51-60	20 (30.8%)
61-70	16 (24.6%)
> 70	3 (4.6%)

Tabla 2. Distribución de casos por edad.

Comorbilidad	# total (%)
Obesidad	21 (32.3%)
Diabetes mellitus	15 (23.1%)
Hipertensión arterial sistémica	8 (12.3%)
Tabaquismo	7 (10.8%)
Enfermedad renal crónica	3 (4.6%)
EPOC	3 (4.6%)
Asma	2 (3.1%)
Inmunosupresión	6 (9.2%)
Total	65 (100%)

Tabla 3. Comorbilidades.

Manifestaciones clínicas sistémicas	# total (%)
Fiebre	57 (87.7%)
Cefalea	43 (66.2%)
Ataque al estado general	36 (55.4%)
Escalofríos	27 (41.5%)
Irritabilidad	20 (30.8%)

Tabla 4. Manifestaciones clínicas sistémicas de COVID-19.

Manifestaciones clínicas respiratorias	# total (%)
Tos	60 (92.3%)
Disnea	56 (86.2%)
Odinofagia	20 (30.8%)
Rinorrea	20 (30.8%)
Dolor torácico	18 (27.7%)
Polipnea	10 (15.4%)
Cianosis	4 (6.2%)

Tabla 5. Manifestaciones clínicas respiratorias de COVID-19.

Manifestaciones clínicas digestivas	# total (%)
Diarrea	11 (19.9%)
Dolor abdominal	10 (15.4%)
Vómito	6 (9.2%)

Tabla 6. Manifestaciones clínicas digestivas de COVID-19.

Otros síntomas	# total (%)
Artralgias	37 (56.9%)
Mialgias	36 (55.4%)
Conjuntivitis	3 (4.6%)

Tabla 7. Otras manifestaciones clínicas de COVID-19.

Desenlace	# total (%)
Alta por mejoría	43 (66.2%)
Alta por defunción	22 (33.8%)
Defunción el día 1 de estancia hospitalaria	1 (1.5%)
Defunción el día 5 de estancia hospitalaria	6 (9.2%)
Defunción el día 6 de estancia hospitalaria	8 (12.3%)
Defunción el día 7 de estancia hospitalaria	6 (9.2%)

Tabla 8. Desenlace clínico de los pacientes hospitalizados por COVID-19 y desglose de día

de defunción de los pacientes fallecidos.

Grupo de pacientes con COVID-19	Nivel sérico de PCR en mg/dL
Sobrevivientes	25.4-157.5
Fallecidos	203-330.6

Tabla 9. Rangos de PCR entre el segundo y décimo días de estancia hospitalaria de pacientes con COVID-19.

Discusión

En la infección por SARS-CoV-2 se genera en el huésped respuesta inflamatoria con la producción de diferentes citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF α , etc.) que pueden evolucionar hasta la denominada tormenta de citocinas, con expresión de la PCR, misma que se puede medir en niveles séricos, mediante un estudio de laboratorio de fácil acceso y disponible en todas las instituciones de salud. Se destaca que como lo refieren en su trabajo Guyi Wang y colaboradores los niveles de la PCR se elevan de los casos leves con progresión a severos ⁽³⁾, así como el estudio de Tan ⁽⁷⁾, donde se demuestra que los niveles de la PCR de los pacientes en estadios iniciales se elevaron claramente en los pacientes graves (Liu ⁽⁶⁾). Esta situación se entiende porque la producción de PCR es inducida por citocinas proinflamatorias y por el daño tisular en los casos de COVID-19 (Ali ⁽⁸⁾), la inflamación y lesión en los tejidos junto con la elevación de IL-6 son los principales inductores para que se incrementen los niveles de la PCR (Liu ⁽⁶⁾).

De acuerdo con los resultados que se obtuvieron en los 65 pacientes estudiados por nosotros también encontramos aumento en los niveles de la PCR en los pacientes con COVID-19, en forma progresiva con la gravedad del padecimiento, situación que coincide con los otros investigadores referidos; pero nosotros comparamos los grupos de pacientes que sobrevivieron a la enfermedad y se dieron de alta por mejoría, contra los que tuvieron una evolución fatal, como lo presentamos en los resultados, respectivamente fueron 43 y 22 pacientes, en el primer grupo los niveles de PCR fueron de 25.4 mg/dL a 157.5 mg/dL, con una variación promedio de 157.5 al día 2, 104.5 al día 4, 107.7 al día 6, 65.1 al día 8 y 25.4 al día 10; a diferencia de que en el segundo grupo los niveles

fueron de 203 mg/dL a 330.6 mg/dL, con una variación promedio de 218.7 al día 2, 262.9 al día 4, 237.0 al día 6, 330.6 al día 8 y 203.0 al día 10 (*tabla 9 y 10*). Con estos resultados queda evidente que los pacientes con mala evolución presentaron niveles mucho mayores, desde los primeros días de su hospitalización, los cuales se fueron incrementado mucho más en los siguientes días, situación muy diferente en los pacientes sobrevivientes.

Los niveles séricos de la PCR nos pueden ayudar como elementos predictores de la evolución del paciente con COVID-19, como lo señalan los trabajos recientes de varios investigadores ^(1, 2,5, 10). En el presente estudio muy de acuerdo con la predicción evolutiva se demuestra que los pacientes con niveles más altos de inicio y con mayores incrementos en días subsecuentes, evolucionaron a mayor daño y desenlace fatal, por lo que consideramos que en nuestro caso la PCR si fue un elemento predictor del desenlace clínico.

Conclusiones

De nuestro trabajo de investigación concluimos que el incremento en la concentración sérica de PCR en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 se asocia con mortalidad. Por lo tanto, la PCR puede ser un predictor de fácil acceso y bajo costo que se sugiere se utilice en nuestro medio.

Bibliografía

- (1) Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. Published 2018 Apr 13. doi:10.3389/fimmu.2018.00754
- (2) Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *pneumococcus*. *J Exp Med.* 1930;52(4):561-571. doi:10.1084/jem.52.4.561
- (3) Du Clos TW. Pentraxins: structure, function, and role in inflammation. *ISRN Inflamm.* 2013;2013:379040. Published 2013 Sep 14. doi:10.1155/2013/379040
- (4) Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol.* 2019;10:943. Published 2019 Apr 30. doi:10.3389/fimmu.2019.00943
- (5) McFadyen JD, Zeller J, Potempa LA, Pietersz GA, Eisenhardt SU, Peter K. C-Reactive Protein and Its Structural Isoforms: An Evolutionary Conserved Marker and Central Player in Inflammatory Diseases and Beyond. *Subcell Biochem.* 2020;94:499-520. doi:10.1007/978-3-030-41769-7_20
- (6) Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update [published correction appears in *J Clin Invest.* 2003 Jul;112(2):299]. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-1812. doi:10.1172/JCI18921
- (7) Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. Published 2018 Apr 13. doi:10.3389/fimmu.2018.00754
- (8) Bang R, Marnell L, Mold C, et al. Analysis of binding sites in human C-reactive protein for Fc{gamma}RI, Fc{gamma}RIIA, and C1q by site-directed mutagenesis. *J Biol Chem.* 2005;280(26):25095-25102. doi:10.1074/jbc.M504782200
- (9) McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, et al. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its

Conformational Changes. *Front Immunol.* 2018;9:1351. Published 2018 Jun 12. doi:10.3389/fimmu.2018.01351

- (10) Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, et al. C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation. *Int Sch Res Notices.* 2014;2014:653045. Published 2014 Dec 15. doi:10.1155/2014/653045
- (11) Braig D, Nero TL, Koch HG, et al. Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nat Commun.* 2017;8:14188. Published 2017 Jan 23. doi:10.1038/ncomms14188
- (12) Ganter U, Arcone R, Toniatti C, Morrone G, Ciliberto G. Dual control of C-reactive protein gene expression by interleukin-1 and interleukin-6. *EMBO J.* 1989;8(12):3773-3779.
- (13) Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004;279(47):48487-48490. doi:10.1074/jbc.R400025200
- (14) Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med.* 1966;123(2):365-378. doi:10.1084/jem.123.2.365
- (15) Ramage L, Proudfoot L, Guy K. Expression of C-reactive protein in human lung epithelial cells and upregulation by cytokines and carbon particles. *Inhal Toxicol.* 2004;16(9):607-613. doi:10.1080/08958370490464599
- (16) Agassandian M, Shurin GV, Ma Y, Shurin MR. C-reactive protein and lung diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;53:77-88. doi:10.1016/j.biocel.2014.05.016
- (17) Jabs WJ, Lögering BA, Gerke P, et al. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol.* 2003;33(1):152-161. doi:10.1002/immu.200390018
- (18) Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunol Res.* 2004;30(3):261-277. doi:10.1385/IR:30:3:261
- (19) Lu J, Marnell LL, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Structural recognition and functional activation of FcγR by innate pentraxins. *Nature.* 2008;456(7224):989-992. doi:10.1038/nature07468
- (20) Vasileva D, Badawi A. C-reactive protein as a biomarker of severe H1N1 influenza. *Inflamm Res.* 2019;68(1):39-46. doi:10.1007/s00011-018-1188-x
- (21) Khalid I, Alraddadi BM, Dairi Y, et al. Acute Management and Long-Term Survival Among Subjects With Severe Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Pneumonia and ARDS. *Respir Care.* 2016;61(3):340-348. doi:10.4187/respcare.04325
- (22) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648
- (23) WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (acceso agosto 25 de 2020).
- (24) Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-474. doi:10.1126/science.abb8925

- (25) Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- (26) Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020;11:1446. Published 2020 Jun 16. doi:10.3389/fimmu.2020.01446
- (27) Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-2629. doi:10.1172/JCI137244
- (28) Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6;:]. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x
- (29) Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259
- (30) Silva SJRD, Pena L. A Word of Caution in Interpreting Covid-19 Diagnostics Tests [published online ahead of print, 2020 Sep 19]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26531. doi:10.1002/jmv.26531
- (31) Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value [published online ahead of print, 2020 May 21]. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa619. doi:10.1093/cid/ciaa619

Anexos

Anexo2. Consentimiento informado de ingreso hospitalario:

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
DIRECCIÓN GENERAL ADJUNTA MÉDICA
LICENCIA SANITARIA No. 13 AM 09 015 0005**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA
INGRESO HOSPITALARIO**

Nombre del paciente: _____ Edad: _____
No. de expediente: _____ Lugar y fecha: _____
Nombre de familiar responsable o representante legal: _____
Edad: _____ Parentesco: _____ Con domicilio en _____

Por medio de la presente, manifiesto que el (la) Dr (a) _____ del Servicio de _____ del Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”, me ha explicado en un lenguaje claro y sencillo, realizando todas las observaciones, aclaró todas las dudas que he planteado, las cuales he entendido a mi satisfacción, del (los) probable (s) padecimiento (s) que presento, por lo que será necesario someterme a estudios de laboratorio y gabinete para integrar mi diagnóstico y establecer el tratamiento correspondiente, para lo cual requiero ser hospitalizado.

También me explicó ampliamente los beneficios _____, riesgo _____ y probables complicaciones _____

como resultado del tratamiento médico y/o quirúrgico a que pueda ser sometido durante mi estancia hospitalaria.

Entiendo y acepto que, por ser un Hospital escuela, en algún momento en mi atención podrá participar personal en formación, siempre bajo supervisión (médicos, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales, etc.).

Se me informó también que en cualquier momento y sin dar ninguna explicación, **puedo revocar el consentimiento que ahora otorgo.**

Por todo ello, manifiesto que estoy satisfecho (a) con la información recibida y que autorizo el ingreso hospitalario, así como la atención de urgencias y contingencias que pudieran presentarse durante la hospitalización, comprometiéndome a respetar el Reglamento y las normas de la Institución, lo anterior con fundamento en la normatividad vigente.

Nombre y firma de paciente

Médico tratante (Nombre, cédula y firma)

Que se identifica con:

Que se identifica con:



Anexo 3. Nota de ingreso de paciente al servicio de Infectología:



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



NOTA DE INGRESO DE PACIENTE AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre	Edad	
Expediente	Sexo	
Fecha	Lugar	de
Nacimiento	Nacimiento	
Residente		
Escolaridad	Ocupación	
Religión	Estado civil	
Fecha de ingreso	Fecha de elaboración	de

PROCEDENCIA Ingresar paciente proveniente de Consulta externa Infectología o urgencias.

MOTIVO DE INGRESO

TIPO DE INTERROGATORIO

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA PARA SU PADECIMIENTO ACTUAL

- Antecedentes Heredofamiliares
- Casa y servicios básicos
- Dieta y actividad física
- Esquema de vacunación
- COMBE
- Viajes
- ¿CONTACTO POSITIVO CON CASO SOSPECHOSO COVID_19?
- Patologías crónicas no infecciosas diagnosticadas
- Ocupación
- Tabaquismo
- Etilismo
- Uso de drogas intravenosas
- Alérgicos
- Transfusionales
- Hospitalizaciones previas
- Intervenciones quirúrgicas
- Tatuajes

**PADECIMIENTO ACTUAL
REVISIÓN POR APARATOS Y SISTEMAS.**

- Sistémico:
- Respiratorio:
- Gastrointestinal:
- Neurológico:
- Cardiovascular:
- Genitourinario:
- Nefrológico:
- Musculo esquelético:
- Órganos de los sentidos:
- Piel y tejidos blandos:

EXPLORACIÓN FÍSICA

TA: mm Hg FC lpm FR rpm Temperatura en °C Saturación de O₂ a aire ambiente: EVA
del dolor /10 Peso en Kg Tala en cm IMC: Kg/m²

Cabeza:

Cara y cuello:

Tórax anterior:

Tórax posterior:

Abdomen:

Genitales:

Extremidades superiores:

Extremidades inferiores:

Piel y tejidos blandos:

Neurológico:

TERAPÉUTICA EMPLEADA

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE PREVIOS A SU INGRESO

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE RELEVANTES DURANTE SU ESTANCIA

DIAGNÓSTICOS

COMENTARIO

Índice de Comorbilidad de Charlson puntos (supervivencia a 10 años de %).

Anexo 4. Historia Clínica:

Anexo 5. Formato de estudio epidemiológico para realizar prueba de RT-PCR en tiempo real para infección por SARS-CoV-2.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

DGE
DIRECCIÓN GENERAL
DE EPIDEMIOLOGÍA

SISVER
Sistema de Vigilancia Epidemiológica de
Enfermedades Respiratorias

DATOS GENERALES DEL PACIENTE			
Nombre completo:	Sexo:	Fecha de Nacimiento:	
Entidad de residencia:		CURP:	
Inicio de síntomas:	Fecha de la muestra:	Fecha de Registro del Caso:	
SINTOMAS:			
CO-MORBILIDAD:			
DATOS DEL PROCEDIMIENTO			
Tipo de la Muestra:			No. de Folio de la Muestra:
SE ACEPTA LA MUESTRA:			
FECHA DE ACEPTACIÓN DE LA MUESTRA: dd/mm/aaaa			
Estudio: <input type="text" value="DIAGNOSTICO"/>	FOLIO DEL LABORATORIO: <input type="text"/>		
PROCEDIMIENTO 1			
TÉCNICA:*	RESULTADO:	CTs:*	FECHA DE TERMINO DEL PROCESO:
<input type="text" value="RT-PCR TIEMPO REAL"/>		<input type="text" value="32.83"/>	<input type="text" value="dd/mm/aaaa"/>
PROCEDIMIENTO 2			
TÉCNICA:*	RESULTADO:	CTs:*	FECHA DE TERMINO DEL PROCESO:
<input type="text" value="RT-PCR TIEMPO REAL"/>		<input type="text" value="32.83"/>	<input type="text" value="dd/mm/aaaa"/>

* CT: umbral de ciclo (Cycle threshold por sus siglas en inglés) en que el ARN del virus es detectado.