Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina
Hospital Universitario de Puebla
Especialidad de Medicina Interna

Asociación de los biomarcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19 severo y crítico del Hospital Universitario de Puebla.

Tesis para obtener el grado de especialidad de Medicina Interna

Presenta Jorge Alberto Pondigo De los Angeles
Residente de cuarto año de Medicina interna.
CVU:777268

Director de Tesis: Dra Ana Maria Venegas Sosa

Asesor de Tesis: DC Enrique Torres Rasgado

Puebla, Puebl a a 10 de Enero de 2022

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina
Hospital Universitario de Puebla
Especialidad de Medicina Interna

Asociación de los biomarcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19 severo y crítico del Hospital Universitario de Puebla.

Tesis para obtener el grado de especialidad de Medicina Interna

Presenta Jorge Alberto Pondigo De los Angeles
Residente de cuarto año de Medicina interna.
CVU:777268

Director de Tesis: Dra Ana Maria Venegas Sosa

Asesor de Tesis: DC Enrique Torres Rasgado

Puebla, Puebl a a 10 de Enero de 2022

Dedicatorias.

A mis padres, Zenaida y Jorge, por ser los pilares de mi formación, además por cultivar la curiosidad en mi vida y enseñarme el valor del conocimiento.

A mi hermano Gabo por enseñarme las herramientas básicas para comprender la estadística.

A la familia García Póndigo y a mi hermana Erika por ser mi segunda mamá y dejarme entrar a su laboratorio de microelectronica donde me enseño del mundo de los electrones.

A Rosario Angelica por ser el amor y la calma de mi vida.

A la Familia Contreras González, que me han aceptado como parte de su familia.

Agradecimientos.

A dios por la vida.

A mis padres por el apoyo incodicional.

A mis maestros de este curso de especialidad, con una mencion especial al DC. Torres Rasgado porque parte de sus enseñanzas me encaminaron a ver la medicina desde otro punto, a mi maestra la Dra Ana por las palabras de enseñanza y apoyo cuando lo necesitaba y al Dr. Cuauhtemoc por las enseñanzas.

A mi amigo y compañero Alonso, por continuar con este proyecto.

A la universidad que desde hace 14 años me ha permitido cultivar diferentes aspectos de mi vida.

CONTENIDO

.....0

.....1

I. LISTA DE ABREVIATURAS.....1

II. LISTA DE TABLAS.....2

III. LISTA DE GRAFICAS.....3

IV. LISTA DE FIGURAS.....4

1. RESUMEN.....5

2. INTRODUCCION.....7

3. ANTECEDENTES GENERALES.....8

3.1. Epidemiologia de la infección por SARS-CoV-2.....8

3.2. Variaciones genéticas del SARS-CoV-2.....8

3.3. Mecanismo de transmisión del SARS-CoV-2.....9

3.4. Presentación clínica de la infección del SARS-CoV-2.....9

3.5. Clasificación clínica de la infección por SARS-CoV-2.....9

4. Antecedentes específicos......11

4.1. **Fisiopatología de la infección del SARS-CoV-2**.....11

4.2. Fenotipos de la lesión pulmonar inducida por SARS-CoV-2.....11

4.3. La Tormenta de citocinas.....12

4.4. Caracterización clínica y de biomarcadores en el mundo......13

4.5. El papel de la pretina C reactiva, Procalcitonina, Dímero D, DHL y Ferritina en la inflamación......14

5. JUSTIFICACION.....15

6. Planteamiento del problema......16

7. Objetivos.....18

7.1. General.....18

7.2. Específicos.....18

8. MATERIALES Y METODOS......19

8.1. Diseño del estudio.....19

8.2. Población de estudio.....19

8.3. Criterios de selección.....19

a) Criterios de inclusión.....19

8.4. Marco muestral 19
8.5. Recolección de información 19
8.6. Métodos para el análisis de resultados 20
8.7. Definición de variables 20
a) Definición conceptual de variables 20
b) Definición operacional de variables. 20
8.8. Operalización de variables 22
9. Estrategia de trabajo 25
9.1. Recursos 25
10. Resultados 26
11. Discusión 34
12. Conclusión 37
13. Conflicto de interés. 38
14. **Bibliografía** 39
15. Anexos 45
15.1. Cronograma de actividades 45
15.2. Aspectos éticos y de bioseguridad 45
15.3. Formato de captura de datos 46

I. LISTA DE ABREVIATURAS

hsPCR; Proteína C reactiva de alta sensibilidad.
DHL: Deshidrogenasa Láctica.
IMC: Índice de masa corporal.
DT2: Diabetes tipo 2.
HTA; Hipertensión arterial sistémica.
COVID-19: Enfermedad por coronavirus 19.
ACE2: Enzima convertidora de angiotensina 2.
SDOM: Síndrome de disfunción orgánica múltiple.
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.
ATS: American Thoracic Society.
RAA: Sistema renina angiotensina.
TNF a: Factor de necrosis tumoral alfa.
IL-6: Interleucina 6.
IL-10: Interleucina 10.

II. LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Caracterización demográfica, antropométrica y clínica.

Tabla 2. Síntomas mas frecuentes de la muestra de estudio.

Tabla 3. Marcadores inflamatorios con respecto al grado severo vs critico.

Tabla 4. Caracterización de marcadores inflamatorios en pacientes con normopeso y obesidad/sobrepeso.

Tabla 5. Evaluación de los marcadores inflamatorios de acuerdo con el estado nutricional en pacientes con gravedad de COVID-19.

Tabla 6. Comparación de marcadores inflamatorios entre pacientes intubados vs no intubados.

Tabla 7 Evaluación de los marcadores inflamatorios de acuerdo con el fallo respiratorio en pacientes con gravedad de COVID-19.

III. LISTA DE GRAFICAS

Gráfica 1. Frecuencia de severidad en la muestra de estudio.

Gráfica 2. Análisis de supervivencia Kaplan-meir con respecto a los niveles de procalcitonina.

Gráfica 3. Análisis de supervivencia acumulada de regresión de COX con respecto a los niveles de procalcitonina.

Gráfica 4 Análisis de supervivencia acumulada regresión de COX con respecto a los niveles de procalcitonina en pacientes con COVID-19 crítico.

IV. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comparación tomográfica de pacientes con SDRA por COVID-19

Figura 2. Representación esquemática de la unión de la proteína spike con el receptor ACE-2

1. RESUMEN

Introducción.

Los casos de COVID-19 en México han tenido un comportamiento por oleadas, sin embargo, en nuestro país ha presentado un alto costo en mortalidad y morbilidad, la piedra angular para comprender las complicaciones de esta infección es la tormenta de citocinas, por esta razón surge la necesidad de esta tesis ya que de contar con una adecuada caracterización inflamatoria de los pacientes a la llegada del hospital nos permitirá comprender esta relación y proponer medidas para mitigar el daño.

Objetivo.

Determinar la asociación de los biomarcadores inflamatorios en pacientes que desarrollaron COVID-19 severo y crítico del Hospital Universitario de Puebla.

M**aterial y Métodos.**

Se realizo un estudio observacional, analítico, longitudinal y retroelectivo que se llevó a cabo en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Universitario de Puebla en el periodo 1 de marzo del 2020 al 18 de agosto de 2021. La población se caracterizo clínica, demográfica, antropométrica e inflamatoriamente y se clasifico la población en COVID-19 severo y crítico de acuerdo con la Organización mundial de la salud. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 25.

Resultados.

Del 100% (n=123) de los pacientes incluidos en el estudio 45% (n=55) de los pacientes fueron categorizados con COVID-19 severo y 55% (n=68) fueron críticos. Nuestros resultados muestran que los pacientes críticos presentaron valores significativamente más altos de proteína C reactiva de alta sensibilidad (13.09 ± 7.4 vs 16.4 ±8.8, mg/dL, P=0.024). Por otra parte la procalcitonina también presentó valores significativamente mas alto en los pacientes critico versus severos (0.13 [0.07-0.22] vs 0.27 [0.11-0.64], ng/dL, P=0.01). Al analizar los marcadores inflamatorios (hs-PCR, Ferritina, Procalcitonina, deshidrogenasa láctica) en los pacientes que fueron intubados contra los no intubados se observaron significancias (HsPCR 17.2 [±7.8] vs 12.7 [±7.1],

mg/dL, P=0.001), ferritina (840 mg/dL [480.2-1580] vs 603 mg/dL [346.5-1075], p 0.034), la deshidrogenasa láctica(436 mg/dL[311.5-514.5] vs 324mg/dL [259-411] ,p 0.001) y la procalcitonina (0.26 ng/ml [0.15-0.69]vs 0.14 ng/ml [0.07-0.32]).

Conclusión

Los pacientes con COVID-19 atendidos durante el periodo de tiempo comprendido en este estudio, se identificó que los marcadores inflamatorios; Proteína C reactiva de alta sensibilidad y procalcitonina estuvieron más altos en los pacientes críticos esto puede deberse a la valoración indirecta de la tormenta de citocinas.

2. INTRODUCCION

Los casos de COVID-19 en México han tenido un compartimiento por oleadas, sin embargo en nuestro país a presentado un alto costo en mortalidad y morbilidad, actualmente contamos con algunas intervenciones que han modificado la progresión de la enfermedad, la más aceptada hasta el momento son los glucocorticoides que limitan la inflamación en esta patología , por otro lado se han realizado múltiples estudios con respecto a la infección de SARS-CoV-2 donde se ha documentado que la piedra angular para comprender las complicaciones de esta infección es la tormenta de citocinas, experimentando actualmente con fármacos dirigidos a esta tormenta de interleucinas, por esta razón surge la necesidad de esta tesis ya que de contar con una adecuada caracterización inflamatoria de los pacientes a la llegada del hospital nos permitirá comprender esta relación y proponer medidas para mitigar el daño, y en un futuro aportar a la decisión de que fármacos son los útiles en nuestro paciente con respecto al perfil inflamatorio, por esta razón el trabajo expone características de los paciente que requirieron atención hospitalaria en el periodo comprendido del 1 de marzo del 2020 al 18 de agosto del 2021, donde se organizó la información con respecto al grado severo y critico según la clasificación de la Organización mundial de la Salud, también con respecto a los pacientes que se intubaron y por el Índice de masa corporal, todo esto trajo como resultados la comparación de marcadores inflamatorios como Proteína C reactiva de alta sensibilidad, Ferritina, procalcitonina y Deshidrogenasa Láctica, además que se realizó un análisis de supervivencia donde el aumento la procalcitonina se asocio a mayor de muerte.

3. ANTECEDENTES GENERALES

3.1. Epidemiologia de la infección por SARS-CoV-2

La infección por el nuevo virus SARS-CoV-2 es la causa de la enfermedad COVID-19. En diciembre se identificó el primer caso en Wuhan, China extendiéndose rápidamente en toda China, Italia, España y USA (1).

México reportó el primer caso el 27 de febrero del 2020. El reporte del sistema de monitorización epidemiológica de la secretaria de salud hasta el corte del 6 de mayo del 2020 presenta un total de casos confirmados acumulados de 29,616, de los cuales se hospitalizó un 40.7 % (n=12,053) y 1.1 % (n= 2961) defunciones (2). Lo anterior representara un reto para las instituciones de salud en cuanto a capacidad hospitalaria, manejo y tratamiento oportunos y mortalidad.

Para el estado de Puebla el Reporte de la Secretaría de Salud Nacional del 6 de mayo del 2020 indica un total de 909 casos, 250 casos vigentes y 196 defunciones con un porcentaje de transmisión comunitaria del 92 %, colocando a Puebla en el doceavo lugar por el número de defunciones (2).

3.2. Variaciones genéticas del SARS-CoV-2

Durante la evolución de la actual pandemia se presentaron múltiples variaciones genéticas sin embargo los análisis iniciales y filogenéticos demostraron que La secuencia del genoma completo y análisis filogénico indica que COVID19 es un beta coronavirus que usa a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para su ingreso a la célula (3). En los análisis de la red filogenética de 160 genomas SARS-CoV-2 se encontraron tres variantes centrales que se distinguen por los cambios de aminoácidos, denominados A, B,C, siendo A el subtipo Ancestral del coronavirus del grupo de murciélago, los subtipos A y C se encuentran en Europa y USA, mientras que el subtipo B fue más común en Asia, Italia y México (4).

3.3. Mecanismo de transmisión del SARS-CoV-2

El mecanismo de transmisión hasta hoy documentado para SARS-CoV-2 es la propagación persona a persona a través de secreciones del tracto respiratorio similar al mecanismo de la gripe común (5). Por otra parte, el ARN del virus se ha detectado en muestras de sangre y heces, sin embargo, aparentemente no es un factor significativo en la propagación de la enfermedad (6).

3.4. Presentación clínica de la infección del SARS-CoV-2

Debido a que la enfermedad por COVID-19 presenta una alta variabilidad clínica que puede manifestarse de forma asintomática, con síntomas similares a los de la gripe común, hasta choque séptico y falla multiorgánica, tanto la Organización mundial de la Salud (OMS) (7), como la Comisión Nacional de Salud y Administración Estatal de Medicina Tradicional China indicó la importancia de clasificar a los pacientes de acuerdo con la severidad de su presentación sintomatológica en leve, moderado, severo y crítico (8).

3.5. Clasificación clínica de la infección por SARS-CoV-2

La clasificación inicial para la gravedad de los casos de COVID-19 fue propuesta por el comité de medicina tradicional china que postreramente fue adoptada por la organización mundial de la Salud (OMS).

Se denomina enfermedad leve cuando el paciente manifiesta signos y síntomas de una infección de vías aéreas superiores como tos seca, congestión nasal, odinofagia, cefalea, mialgias y malestar general, sin cambios radiográficos (8). En la enfermedad severa además de las características anteriores ya existe cambios radiográficos (9), siendo el diagnóstico principalmente clínico y con al menos uno de los siguientes tres criterios: taquipnea con frecuencia respiratoria >30 rpm, saturación de oxígeno <93% al aire ambiente, PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg. En este grado también podemos encontrar infiltrado pulmonar mayor al 50% de afectación en un periodo de tiempo de 24 a 48 horas; la fiebre puede o no estar presente (10).

Para clasificar a los pacientes con infección por COVID-19 crítico se deben cumplir con al menos uno de los siguientes tres criterios: a) insuficiencia respiratoria que es

considerada con la necesidad de ventilación mecánica cuando se presenta taquipnea (frecuencia respiratoria mayor a 20 inspiraciones por minuto), con una presión arterial de oxígeno menor de 60 mmHg o aumento de la presión arterial de dióxido de carbono con mediciones mayores a 45 mmHg según lo definido por la ATS (11), b) falla multiorgánica que se define como una disfunción progresiva de órganos evaluada por la puntuación SOFA (Secuencial Organ Failure Assessment), c) choque séptico que se define como una disminución de la tensión arterial media menor a 65 mmHg ante un cuadro infeccioso (12).

La falla multiorgánica mejor definida como el síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) se refiere a la disfunción orgánica progresiva en un paciente con enfermedad aguda, de manera que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención, está en el extremo severo del espectro de gravedad de una enfermedad, tanto de afecciones infecciosas como no infecciosos, actualmente no existen criterios universales aceptados para disfunción de órganos individuales en el SDOM sin embargo, se siguen los siguientes parámetros por sistema de puntuación SOFA (12): fallo respiratorio como la relación PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg, recuento de plaquetas < 150 mil, bilirrubina directa sérica > 1.2 mg/dL, creatinina sérica > 1.2 mg/dL, escala de Glasgow, hipotensión con una tensión arterial media menor a 65 mmHg y requerimiento de vasopresores; en general cuanto mayor sea el número de fallas, mayor será la mortalidad (13).

En China el 80-81% aproximadamente de los pacientes con infección por COVID-19 presentan enfermedad leve (14), sin embargo, no están exentos de su progresión a enfermedad severa o crítica(15). El 13.8% de los pacientes con infección por COVID-19 se encuentran con enfermedad severa y de estos el 5% de los pacientes pueden desarrollar una enfermedad crítica con lesión miocárdica, choque séptico o falla multiorgánica(16).

Un porcentaje importante de los pacientes con enfermedad crítica tienen enfermedades crónico-degenerativas asociadas como Diabetes, Hipertensión Arterial Sistémica (HTA), enfermedad renal, neumopatía, obesidad, patologías oncológicas y presentan una tasa de fatalidad del 49% aproximadamente (8).

4. Antecedentes específicos.

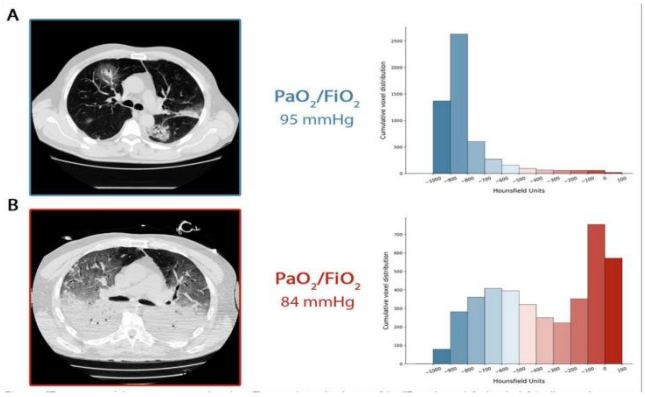
4.1. Fisiopatología de la infección del SARS-CoV-2

Dentro del concepto fisiopatológico que ha evolucionado en los últimos meses destacan el efecto micro trombótico localizado en lecho pulmonar algo característico de esta entidad, si bien los resultados recientes, hacen referencia a un comportamiento similar a coagulación intravascular diseminada, pero únicamente localizado a nivel del lecho pulmonar, sin tener alteraciones en tiempos de coagulación, sin consumo de plaquetas, pero con alteración importante del Dímero-D y fibrinógeno, además de presentar positividad del anticoagulante lúpico (17).

4.2. Fenotipos de la lesión pulmonar inducida por SARS-CoV-2

Por otra parte, a nivel estructural en el pulmón existe daño secundario a un fenómeno hipoxémico asociado a la pérdida de vasoconstricción del lecho pulmonar, clasificando esta lesión en dos fenotipos (Representado en la figura 1): fenotipo L caracterizado por un pulmón no inflamado, con elastancia y reclutabilidad baja y trastornos de perfusión al perder la vasoconstricción vascular. El fenotipo H caracterizado por un pulmón con edema, colapso pulmonar y elastancia alta denominado ARDS-like (18).

Figura 1. Comparación tomográfica de pacientes con SDRA por COVID

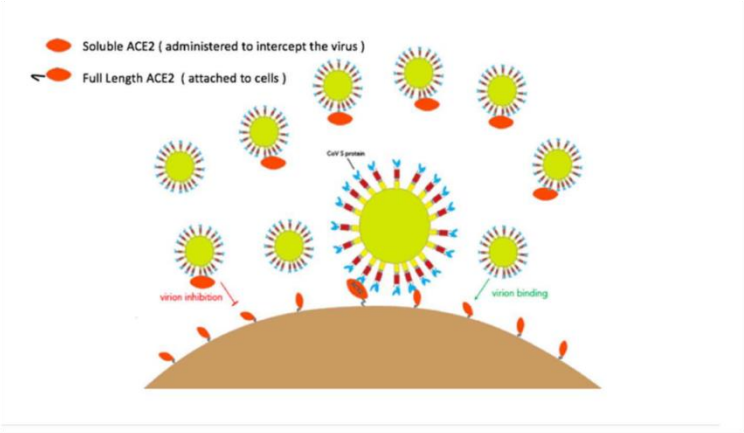


L G, D C, P C, M B, F R, L B, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Aug 24];46(6):1099–102. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291463/c

4.3. La Tormenta de citocinas

La tormenta de citocinas desencadenada por el SARS-CoV-2, inicia con la supresión del eje renina angiotensina aldosterona (RAA), que no es un eje exclusivo para el control de la tensión arterial, también toma un papel en el trastorno inflamatorio sistémico, la ACE-2, la cual se encuentra en gran medida a nivel alveolar es utilizada por SARS-CoV-2 para poder ingresar al neumocito tipo 2 (representación esquemática en la figura 2) (19); aumentando su replicación y desencadenando la activación de macrófagos iniciando una serie de producción de citocinas (IL-6, IL-10, TNF-alfa) que genera reclutamiento de células inflamatorias, provocando citotoxidad local, que destruye los propios tejidos, incitando al daño a nivel estructural, vascular y fallo respiratorio (9).

Figura 2. Representación esquemática de la unión de la proteína Spike con el receptor ACE-2



D B, J W, K S. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? Clin Sci (Lond) [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Aug 24];134(5):543–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167153/

En la literatura se ha dado seguimiento a diversos marcadores bioquímicos de severidad, como son; linfopenia y el incremento deshidrogenasa láctica elevada que fueron descritos por primera vez en la serie de Wuhan, China (3) (20),que hacen referencia a la destrucción de linfocitos secundarios a la reacción inflamatoria descontrolada; por otro lado asociado a la tormenta de citocinas, existe una gran producción de interleucinas (MCP-1, IL-6, IL-10, TNF-alfa, entre otras) las cuales toman su importancia porque se relacionan con daño estructural pulmonar (21); la principal interleucina estudiada hasta ahora en enfermos con SARS-CoV-2 es la IL-6 que es

producida por macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos, esta citocina presenta una asociación con la predicción de fallo respiratorio temprano (22).

Se ha mostrado que Ferritina, es un marcador inflamatorio fuertemente asociado al sistema reticuloendotelial, el cual en enfermedades inflamatorias como es el caso de la tormenta de citocinas asociada a COVID-19 se eleva (9), adicionalmente el Dímero D que se origina en la formación y lisis de enlaces reticulados de fibrina como reflejo de la activación de la coagulación y la fibrinólisis, ha sido propuesto como un biomarcador de severidad para COVID-19 (23).

Es importante destacar que las características epidemiológicas y fisiopatológicas que hasta hoy conocemos de la enfermedad han sido estudiadas principalmente en poblaciones Asiáticas, Europeas y Estadounidenses (24).Para población latinoamericana y especialmente de México aún no se cuenta con estudios que describan las características de los pacientes que cursan con COVID-19.

4.4. Caracterización clínica y de biomarcadores en el mundo.

La caracterización reportadas por el grupo de Chomin Wu et al, quien realizó un estudio retrospectivo de 201 pacientes de los cuales busco como resultados el desarrollo de SDRA y Hospitalización (25), además de la caracterización de biomarcadores como el conteo total de linfocitos, conteo absoluto de linfocitos, velocidad de sedimentación, proteína c reactiva, ferritina y IL-6 ,dividiendo su población en pacientes con grado de COVID-19 severo y no severo, se encontró que la edad media fue de 58 años en el grupo crítico con un predisponían a mayor afectación de masculinos, en cuanto los marcadores inflamatorios los niveles de ferritina se encontraron más elevados en el grupo severo 1191.84 ng/mL y los no severo 461.3 ng/mL, con respecto a la proteína C reactiva el valor en del grupo severo se encontró con una media de 91.6 nm/L comprado con el grupo no severo con 29.28 mg/L (26).

En una revisión sistemática de Panda, S. et al, se incluyeron 23 estudios con un total de 3386 pacientes de los cuales 2067 pacientes presentaron grado no severo y 1319 se clasificaron como críticos, se evaluaron diferentes marcadores bioquímicos, sin embargo al analizar los resultados al comparar por grupos de severidad la procalcitonina no presento diferencia significativa con $P > 0.06$, sin embargo en los análisis de proteína

C reactiva, Ferritina, IL-6 los valores P fueron menores al 0.05 con una tendencia a la alza en los grupos severos (26).

Estos hallazgos nos permiten pensar en un punto de partida con respecto a la valoración que representan en la fase inflamatoria los marcadores como PCR, Procalcitonina, Ferritina, DHL por esta razón al contar con estos datos estadísticos y el fácil acceso en nuestra unidad hospitalaria se consideran como marcadores.

Por otra parte en el estudio de Fang Liu se realizó un cohorte retrospectivo de 140 pacientes con diagnóstico de COVID-19 y se encontró que los niveles procalcitonina, interleucina-6 y ferritina se encontraban elevados al ingreso hospitalario en en 67.9% de su población estudiada (27).

4.5. El papel de la pretina C reactiva, Procalcitonina, Dímero D, DHL y Ferritina en la inflamación.

La proteína C reactiva es una proteína de circulación plasmática que se encuentra circulando en el torrente sanguíneo a concentraciones de 0.8 ng/dL, que aumenta ante la fabricación excesiva de de IL6 que es producida por macrófagos, células endoteliales ,linfocitos T y adipocitos, por si sola no representa un estímulo tan fuerte por lo cual es potenciado por la IL-1, estas citoquinas en conjunto acrecientan su transcripción a nivel hepático , todo esto para poder activar la vía del complemento, la apoptosis , fagocitosis, liberación de óxido nítrico y la producción de IL-6 y TNF-alfa (28).

Por todo lo anterior la proteína C reactiva es un marcador es un marcador sensible de inflamación de fase aguda que contribuye a la respuesta de resistencia del huésped ante patógenos invasivos, muchas veces asociados a infección bacteriana, sin embargo, la respuesta descontrolada que ocurre en las enfermedades severas puede aumentar significativamente sus niveles en sangre. (29).

La procalcitonina es un polipéptido constituido por 116 aminoácidos y es el precursor de la calcitonina producido por las células C de la tiroides , su producción durante la inflamación está relacionada con endotoxinas bacterianas que estimulan el gen CALC-1 aumentando su síntesis y además estimulado por citocinas inflamatorias (TNFa e IL-6)(30) sin embargo la procalcitonina también se eleva en situaciones que no

se asocian a infección sino a enfermedad con alto estrés inflamatorio como el choque séptico, pancreatitis, cirugía cardiaca (31).

Dímero D es un producto de degradación de la fibrina que se produce cuando la plasmina rompe la fibrina como un mecanismo de control ante la activación de la coagulación (29); sin embargo, se ha demostrado que la coagulación solo se activa cuando existe daño tisular, también la desregulación de citocinas inflamatorias pueden activar la coagulación y de manera indirecta la fibrinolisis (32). Por lo anterior, el dímero D se puede considerar como un marcador indirecto de inflamación.

La deshidrogenasa láctica es una enzima glucolítica citoplasmática que cataliza la conversión reversible de L-Lactato y piruvato con la Inter conversión concomitante de NADH+ y NAD+. Esta presente en el citoplasma de todos los tejidos humanos con contracciones altas en el hígado, corazón y musculo esquelético (33), se ha informado que los niveles elevados de LDH son unos de los hallazgos comunes en pacientes infectados con MERS-CoV y H5N1(34), la lesión de múltiples órganos y la oxigenación disminuida con regulación a la alza de la vía glucolítica pueden producir valores anormales porque el pH extracelular acido resultante de la infección y la lesión tisular activara las metaloproteasas y mejorara la angiogénesis mediada por macrófagos (35).

Estos marcadores muestran una característica común, la cual es la activación por parte de citoquinas que se han observado en la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 y sobre todo la intervención de la IL-6, es por esta característica que estos marcadores pueden tomar un papel fundamental para la vigilancia del estado inflamatorio en los pacientes con COVID-19.

5. JUSTIFICACION

Ante la pandemia del nuevo virus SARS-CoV-2 que genera COVID-19, se sabe que presenta una alta transmisibilidad, lo que propicia una incidencia incrementada con tasas de letalidad, aproximadamente del 10% para México hasta este momento y que se encuentra en ascenso.

A nivel Hospitalario la enfermedad por SARS-CoV-2 aún no tiene un tratamiento que brinde soporte integral al paciente; por una parte sabemos que los pacientes con sintomatología leve pueden recuperarse satisfactoriamente después de una intervención

clínica apropiada pero, por otra se ha observado que los pacientes con enfermedad severa y con mayor edad o con alguna comorbilidad asociada como la hipertensión, diabetes u obesidad pueden empeorar y conducirse a un estado crítico, lo cual eleva la tasa de mortalidad.

La OMS recomienda que el tratamiento este enfocado de acuerdo con la sintomatología y presencia de comorbilidades de cada paciente, el tratamiento general depende del grado de severidad de la enfermedad, donde se incluye el reposo total, nutrición e hidratación adecuada y monitoreo continuo de signos vitales como presión arterial, frecuencia respiratoria y cardiaca y la saturación de oxígeno. Para los casos severos y críticos está indicada la terapia con oxígeno y tratamientos farmacológicos disponibles como corticoesteroides, antibióticos en casos de sobreinfección bacteriana, sin embargo, aún no existen marcadores biológicos que indiquen la relación entre el grado de inflamación y severidad de la infección por SARS-COV-2.

6. Planteamiento del problema.

Hasta la actualidad resulta de especial interés la alta variabilidad clínica y sintomática que presenta la infección por SARS-CoV-2 , de tal manera que puede confundirse con una gripe común o presentar cuadros respiratorios severos que comprometen la vida de los pacientes.

A nivel nacional la pandemia de COVID-19 a representado una alta carga de enfermedad, con diferentes comportamientos epidemiológicos y clínicos. A nivel hospitalario los pacientes ingresan presenta un cuadro severo de insuficiencia respiratoria, requiriendo suplementación con oxígeno, los cuales una parte importante evolucionan a COVID-19 crítico con necesidad de ventilación mecánica y desenlace fatal en un alto porcentaje.

En nuestra unidad hospitalaria ha representado un reto el abordaje de estos pacientes tanto por la demanda de infraestructura como el requerimiento de personal capacitado para poder determinar la mejor atención de estos pacientes

Sin embargo, hasta la actualidad no contamos con una caracterización que asocie los niveles de marcadores inflamatorios (PCR, procalcitonina, dímero D, Ferritina) con el grado de severidad, actualmente solo se basa en el componente clínico y las modificaciones de marcadores como ferritina para interpretar la severidad de estos cuadros, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación: **¿Existirá asociación de los biomarcadores inflamatorios en pacientes que desarrollan COVID-19 severo y crítico del Hospital universitario de Puebla?**

Hipótesis

Los biomarcadores inflamatorios se asocian con el grado de severidad de COVID-19 de pacientes del Hospital Universitario de Puebla.

7. Objetivos

7.1. General

- Determinar la asociación de los biomarcadores inflamatorios en pacientes que desarrollaron COVID-19 severo y crítico del Hospital universitario de Puebla.

7.2. Específicos

- Caracterizar demográfica, clínica y antropométricamente a los pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19.
- Evaluar los marcadores inflamatorios en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19.
- Analizar los marcadores inflamatorios en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 con respecto al estado nutricional.
- Evaluar los marcadores inflamatorios en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 con respecto al estado de ventilación mecánica.
- Estratificar a los pacientes con diagnóstico confirmado de COVID19 en severo y crítico de acuerdo con la clasificación de la OMS.
- Evaluar los marcadores inflamatorios con respecto al grado de severidad de pacientes COVID-19.
- Evaluar los marcadores inflamatorios con respecto al estado nutricional y grado de severidad de pacientes COVID-19.
- Evaluar los marcadores inflamatorios con respecto a la ventilación mecánica y grado de severidad de pacientes COVID-19.
- Determinar la asociación de los biomarcadores inflamatorios con el grado de severidad de COVID-19.

8. MATERIALES Y METODOS.

8.1. Diseño del estudio

Se realizo un estudio observacional, analítico, longitudinal y retroelectivo.

8.2. Población de estudio

El estudio se llevo a cabo en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital universitario de Puebla en el periodo 1 de Marzo del 2020 al 18 de Agosto de 2021.

8.3. Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

Ambos géneros.

Mayores de 18 años.

Pacientes con diagnóstico confirmado con COVID-19.

Pacientes con o sin asistencia ventilatoria.

b) Criterios de exclusión

Prueba negativa de SARS-CoV-2

Pacientes embarazadas

c) Criterios de eliminación

Pacientes que no cuenten con expediente completo.

8.4. Marco muestral

El muestreo para este proyecto será no probabilístico a conveniencia de la investigación.

8.5. Recolección de información

Los datos que se obtuvieron de cada evaluación en la base de datos digital.

8.6. Métodos para el análisis de resultados

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 25. Las variables categóricas fueron descritas como frecuencias o porcentajes y las variables continuas se mostrarán como medias con desviación estándar y mediana con percentiles 25 y 75. La comparación entre grupos se realizó usando la prueba de T-Student. (si la variable tiene distribución normal y homocedasticidad) o U de mann Whitney (si las variables no tienen distribución normal). Para analizar si los marcadores se asociaban con mayor mortalidad se realizó estudio de análisis de supervivencia por Kaplan Meir y regresión multivariable de COX.

8.7. Definición de variables

a) Definición conceptual de variables

COVID-19: Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2; un coronavirus descubierto a inicios de enero del 2020.

Grado de severidad de COVID-19: Estimación clínica que determina el estado de deterioro de salud causado por COVID-19.

Edad: Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.

Sexo: Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.

Cuadro clínico. Conjunto de síntomas y signos que presenta un paciente.

Antecedentes patológicos: Información sobre enfermedades que cursa o a cursado el paciente a lo largo de su vida.

Biomarcador: Sustancia o molécula que permite medir de forma confiable un estado biológico de un individuo.

b) Definición operacional de variables.

COVID-19: Presencia de virus SARS-CoV-2 confirmado por el método de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real.

Severidad por COVID19: El grado de severidad será definido como leve, severo y crítico de acuerdo con el Manual establecido en el HUP para la atención y manejo del paciente con COVID-19; apoyado por lo reportado por la Comisión Nacional de Salud y Administración Estatal de Medicina Tradicional China (25) y la OMS (7).

Moderado	Severo	Critico
Manifestaciones clínicas leves y no presentar neumonía	Frecuencia respiratoria >30	Falla respiratoria
	Saturación < 93	Falla multiorgánica
	PaO2/FiO2 <300 mmHg	Choque séptico
Fallo respiratorio: Aquellos que requieren ventilación mecánica (11); choque séptico: tensión arterial media < 65 mmHg (TAS*2/3) (12), falla multiorgánica: SOFA ≥ 3 (10) (36)		

Edad: Años vividos de un individuo.

Sexo: Hombre y mujer.

Cuadro clínico. Presencia de al menos uno de los siguientes: fiebre, cefalea, tos, congestión nasal, odinofagia, artralgia, mialgia, fatiga y/o diarrea.

Antecedentes patológicos: Presencia de hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica y/o cáncer o alguna otra enfermedad.

Estado antropométrico: Peso, talla e índice de masa corporal (IMC)

Biomarcadores: hsPCR, procalcitonica, dímero D y lactato deshidrogenasa (LDH).

8.8. Operalización de variables

Evaluación	Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de medición
Demográfica	Edad	Cuantitativa	Numérica	Años cumplidos
	Sexo	Cualitativa	Nominal	Femenino/Masculino
Antecedentes patologicos	Hipertensión	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
	Diabetes	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
	Enfermedad renal crónica	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
	Cáncer	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
Antropometricas	Peso	Cuantitativo	Numérico	Kg
	Talla	Cuantitativo	Numérico	Metros (m)
	IMC	Cuantitativo	Ordinal	> 18.5 < 24.9; Kg/m2 NP > 25 < 29.9; Kg/m2 Sob > 30; Kg/m2 Obs
Caracteristicas clínicas	Fiebre	Cuantitativa	Numérica	Grados Celsius

	Cefalea	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
	Tos	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
	Congestión nasal	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
	Odinofagia	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
	Artralgia	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
	Mialgia	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
	Fatiga	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
	Diarrea	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
Grado de Severidad	Severo	Cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo
	Critico	cualitativo	Nominal	Positivo/Negativo

Biomarcadores inflamatorios	LDH	Cuantitativa	Numérica	U/L
	hsPCR	Cuantitativa	Numérica	mg/dL
	Procalcitonina	Cuantitativa	Numérica	ng/mL
	Dímero D	Cuantitativa	Numérica	ng/mL

9. Estrategia de trabajo

Para llevar a cabo el estudio se realizó en las siguientes etapas:

1. Identificación y selección de la población de estudio: Esta etapa se llevará a cabo considerando los criterios de inclusión: hombres y mujeres mayores de 18 años que se encontraron hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 en el periodo del 1º de marzo 2020 al 18 agosto 2021.
2. Caracterización demográfica, clínica, antropométrica y metabólica. Se evaluarán parámetros demográficos (edad y sexo), clínicos (fiebre, cefalea, tos, congestión nasal, odinofagia, artralgia, mialgia, fatiga y/o diarrea), inflamatorios (proteína C reactiva, dímero D, procalcitonina , lactato deshidrogenasa).
3. Estratificación de los pacientes por grado de severidad: En Severo: taquipnea (frecuencia respiratoria > o = 30 latidos/min), SO2 (< 93%), PaO2/FiO2 (300 mmHg) y Critico: fallo respiratorio o ventilación mecánica (PaO2/FiO2; < 150 mmHg), shock séptico definido como tensión arterial media < 65 mmHg (TAS*2/3) o fallo multiorgánico (SOFA >= 3).
4. Se realizo el análisis estadístico para determinar la relación de los biomarcadores inflamatorios con el grado de severidad de COVID-19.
5. Presentación de Tesis.

9.1. Recursos

Los procedimientos y determinaciones de la presente tesis se realizaron en el Hospital Universitario de Puebla. El diagnóstico confirmatorio para COVID-19 se realizó en el laboratorio de Biología molecular de la BUAP y el laboratorio estatal de la secretaria de salud del estado de Puebla y se realizó la revisión de expedientes correspondientes al periodo 1º de marzo del 2020 al 18 de agosto del 2021.

10. Resultados

Se realizó la revisión de 300 expedientes de los pacientes que se hospitalizaron en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo que comprende del 1 de marzo del 2020 al 18 de agosto del 2021 de los cuales solo 123 pacientes cumplieron los criterios de selección y 177 pacientes se eliminaron por no contar con datos completos para dicha tesis, posteriormente al obtener la caracterización, se realizó una base de datos en el programa SPSS versión 25 procediendo al estudio de las variables ya descritas, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 1.-Caracterización demográficas, antropométricas y clínicas de la muestra de estudio.

Variable	n= 123
Edad (años)	62.8 ± 14.6
Sexo	
Masculino n(%)*	81 (65.9)
Femenino n(%)	42 (34.1)
IMC (Kg/m^2)	28.3 ± 4.6
Comorbilidades	
Sobrepeso/Obesidad n (%)	97 (79.0)
DT2 n(%)	53 (43.0)
HTA n(%)	52 (42.0)
Normopeso n(%)	38 (31.0)
Tabaquismo n(%)	26 (21.0)
ERC n(%)	23 (19.0)
Cáncer n(%)	7 (6.0)
	3 (2.0)

*Chi2 12.4, P valor = 0.0004

En el estudio de nuestra población se incluyeron 81 pacientes masculinos y 42 pacientes femeninos con un rango de edad entre 48 años a 77 años, en esta población las comorbilidades más frecuentes fueron; el 43% (n=53) de los pacientes presentaron diagnóstico de diabetes tipo 2 (DT2) y 42% (n=52) de los hospitalizados presentaba hipertensión arterial sistémica (HAS), el tabaquismo estuvo presente en el 19% (n=23)

de los pacientes. Sin embargo, la comorbilidad más frecuente fue el sobrepeso con el 48% (n=59) y 31% (n=38) presento obesidad (ver Tabla 1).

Tabla 2. Síntomas más frecuentes de la muestra de estudio.

Variable	
Disnea n(%)	104 (84.6)
Mialgias n(%)	83 (67.5)
Tos n(%)	76(61.8)
Artralgias n(%)	71(57.7)
Fatiga n(%)	68(55.3)
Cefalea n(%)	42(34.1)
Rinorrea n(%)	34(27.6)
Odinofagia n(%)	29(23.6)
Diarrea n(%)	23(18.7)
Tos con esputo n(%)	13(10.6)
Congestion nasal n(%)	12(9.8)
Nauseas n(%)	6(4.9)
Vomito n(%)	5(4.1)
Congestion Conjuntival n(%)	4(3.3)
Adenopatías n(%)	2(1.6)
Rash n(%)	2(1.6)

Por otra parte, se realizó el análisis con respecto a los síntomas más frecuentes de nuestra población de los cuales la disnea se encontró en el 84.6% de los pacientes hospitalizados junto con la artralgia 57.7%, mialgias 67.5% y tos 61.8%, síntomas gastrointestinales fueron menos frecuentes representados por diarrea en el 18.7%, nausea 4.1% y vomito 4.1% (ver Tabla 2).

En la tabla 3 se observa la caracterización general de los marcadores inflamatorios donde se observa que HsPCR 14.6 mg/dL ± 7.7, procalcitonina 0.18 ng/mL, Ferritina 671 Ug/L, DHL 362 U/L, Dimero D 381 ng/mL.

Tabla 3. Caracterización de marcadores inflamatorios de la muestra de estudio.

Variable	Valor	Rango
hsPCR (mg/dL)	14.6 ± 7.7	(0-0.3)
Procalcitonina (ng/mL)	0.18 (0.08-0.47)	<0.5
Ferritina (ug/L)	671 (370-1150)	10-250
DHL (U/L)	362 (288-461)	120-246
Dimero D(ng/mL)	381 (225-603)	<243

HsPCR= proteína C de alta sensibilidad, DHL= Deshidrogenasa láctica,

Al comparar los marcadores inflamatorios con respecto al IMC corporal se clasifico en dos poblaciones con NP y Obesidad/sobrepeso, se documentó ningún marcador inflamatorio tenía un valor estadísticamente significativo.

Tabla 4. Caracterización de marcadores inflamatorios en pacientes con normopeso y sobrepeso/obesidad de la muestra de estudio.

Variable	Estado nutricional		
	Normopeso (n=24)	Sobrepeso/Obesidad (n=99)	P Valor
hsPCR (mg/dL)*	15.4 ± 7.3	14.4 ± 7.8	0.5
Ferritina (ng/mL)**	840 (342.2-1545)	665 (396-1100)	0.44
DHL (UI/L)**	381.5 (270.7-454.7)	356 (288-467)	0.9
Procalcitonina (ng/mL)**	0.17 (0.13-0.71)	0.2 (0.07-0.44)	0.4
Dímero D (ng/mL)**	430 (245.2-1000.5)	351 (217-581)	0.17

Los datos fueron expresados como medias ± desviación estándar o mediana (percentila 25 - percentila 75).*T-student. **U de Mann Whitney. P<0.05. Abreviaturas; hsCRP: Proteinas C Reactiva de Alta Sensibilidad, DHL: deshidrogenasa láctica.

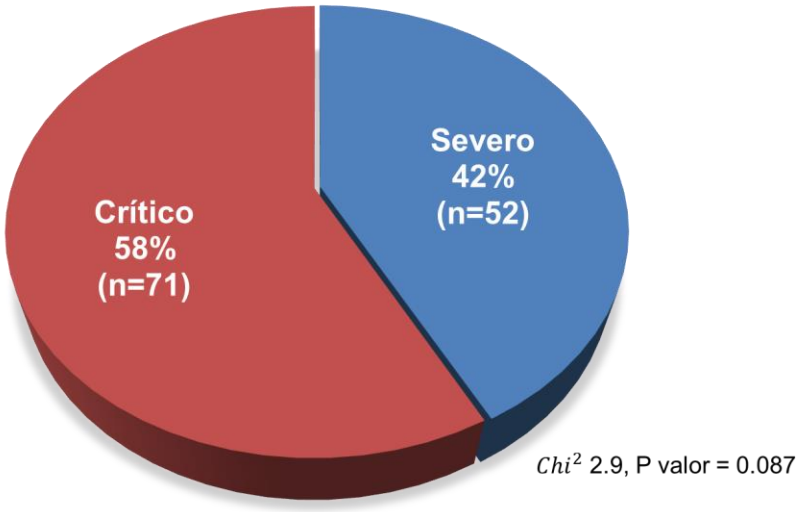
Igualmente, se analizó la relación entre pacientes que se intubaron y los que no se intubaron con respecto a los marcadores inflamatorios donde se obtuvo que la HsPCR se elevó con respecto a los pacientes que no se intubaron (*17.2 mg/dL[±7.8] vs 12.7 mg /dL [±7.1], p 0.001*), ferritina (*840 mg/dL [480.2-1580] vs 603 mg/dL [346.5-1075],p 0.034*), la deshidrogenasa láctica(*436 mg/dL[311.5-514.5] vs 324mg/dL 259-411[] ,p 0.001*) y la procalcitonina (0.26 ng/ml [0.15-0.69]vs 0.14 ng/ml *[*0.07-0.32*]*) tuvieron el mismo comportamiento.

Tabla 5. Comparación de los marcadores inflamatorios entre pacientes intubados y no intubados de la muestra de estudio.

Variables	VENTILACIÓN MECÁNICA		
	Intubo(+) (n=50)	Intubo(-) (n=73)	P Valor
hsPCR(mg/dL)*	**17.2 ± 7.8**	**12.7 ± 7.1**	**0.001**
Ferritina (ng/mL)**	**840 (480.2-1580)**	**603 (346.5-1075)**	**0.034**
DHL (UI/L)**	**436 (311.5-514.5)**	**324 (259-411)**	**0.001**
Procalcitonina (ng/mL)**	**0.26 (0.15-0.69)**	**0.14 (0.07-0.32)**	**0.003**
Dímero D (ng/mL)	407 (247-790)	354(213-520)	0.165

Los datos fueron expresados como medias ± desviación estándar o mediana (percentila 25 - percentila 75).*T-student. **U de Mann Whitney. P<0.05. Abreviaturas; hsCRP: Proteinas C Reactiva de Alta Sensibilidad, DHL: deshidrogenasa láctica.

Grafica 1. Frecuencia de severidad de COVID-19 en la muestra de estudio.



En nuestra cohorte pudimos identificar que del 100% (n=123) de los pacientes el 55% (n=68) de estos presentaron COVID-19 crítico, mientras que el 45% (n=55) fueron COVID-19 severo.

En la Tabla 6 se muestra los niveles séricos de los biomarcadores inflamatorios. Nuestros resultados nos permite observar que la proteína C reactiva de alta sensibilidad se presentó con un valor relativamente bajo en los paciente con COVID-19 severo comparado con el COVID-19 critico (***12 mg/dL [± 7.2] vs 12.7[± 7.1] mg/dL ,P=0.001***) y la procalcitonina(***0.14 ng/dL [0.07-0.32] vs 0.26[0.15-0.69] ng/dL ,P=0.003***), los otros marcadores como deshidrogenasa láctica , ferritina, dímero D no mostraron significancia estadística al realizar comparación por estos grupos.

Variable	SEVERIDAD DE COVID-19		
	Severos (n=52)	Críticos (n=71)	P Valor
hsPCR (mg/dL)*	**12.8 ± 7.2**	**15.8 ± 7.8**	**0.03**
Procalcitonina (ng/mL)**	**0.12 (0.07-0.23)**	**0.27 (0.11-0.53)**	**0.01**
DHL (UI/L)**	320 (281.5-454.0)	381 (292.5-468.0)	0.27
Ferritina (ng/mL)**	670 (355.5-1097.5)	701 (399.5-1152.5)	0.8
Dímero D (ng/mL)**	391 (226-487.5)	352 (209.2-629.7)	0.9

Los datos fueron expresados como medias ± desviación estándar o mediana (percentila 25 - percentila 75).*T-student. **U de Mann Whitney. P<0.05. Abreviaturas; hsCRP: Proteinas C Reactiva de Alta Sensibilidad, DHL: deshidrogenasa láctica.

Se realizo un subanálisis subclasificando los pacientes con obesidad/sobrepeso vs normopeso con respecto al grado severidad de enfermedad por COVID-19 donde se puede observar en la tabla 7 que existe una elevación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con sobrepeso/obesidad cuando se compara con respecto al grado severo y crítico con valores 12.4(±7.4) mg/dL vs 15.6 (± 7.8) mg/dL con P valor 0.038, en cuanto el marcador procalcitonina su elevación con respecto a los grupos normopeso y obesidad/sobrepeso se encuentra con una mayor elevación con respecto al grado critico en cualquier grupo de estado nutricional con valores en normopeso (severo 0.14 (0.12-0.18) ng/mL. vs Critico 0.52 (0.16-0.84) ng/mL., P valor 0.015) y en los pacientes con sobrepeso/obesidad (severo 0.10 (0.05-0.27) ng/mL. vs Critico 0.27 (0.11-0.50) ng/mL., P valor 0.005).

Tabla 7. Evaluación de los marcadores inflamatorios de acuerdo al estado nutricional en pacientes con gravedad de COVID-19 en la muestra de estudio.

Variable	ESTADO NUTRICIONAL			
	Normopeso		Sobrepeso/obesidad	
	Severos (n=12)	Críticos (n=12)	Severo (n=40)	Crítico (n=59)
hsPCR (mg/dL)	14.3 ± 6.8	16.5 ± 7.9	**12.4 ± 7.4**	**15.6 ± 7.8***
Procalcitonina (ng/mL)	**0.14 (0.12-0.18)**	**0.52 (0.16-0.84)****	**0.10 (0.05-0.27)**	**0.27 (0.11-0.50)*****
DHL (UI/L)	385 (233.5-432.5)	378 (303-525)	315 (276.2-461.7)	382 (294.5-469)
Ferritina (ng/mL)	752 (346.5-1130)	928 (238-1830)	641.5 (342-1125)	641 (200.8-115)
Dímero D (ng/mL)	402 (234-538)	603 (397-1320)	377 (223.7-479.0)	346 (210-603.6)

Los datos fueron expresados como medias ± desviación estándar o mediana (percentila 25 - percentila 75).*P=0.038, T-student. **P=0.015 y ***P=0.011, U de Mann Whitney. Abreviaturas; hsCRP: Proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad. DHL;

En el subanálisis donde se comparó la elevación de los marcadores inflamatorios con respecto al grupo que se intubo y no con la subdivisión de severos y críticos se puede observar una elevación mayor en los grupos que no se intubaron en aquellos pacientes críticos (severo 0.11[0.06-0.20-0.26[0.08-0.49] p valor 0.017).

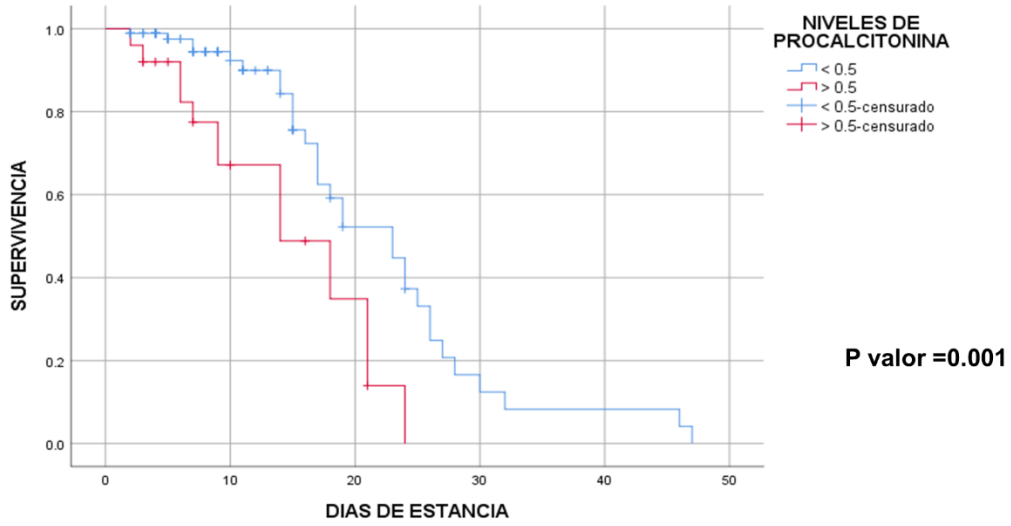
Tabla 8. Evaluación de los marcadores inflamatorios de acuerdo al fallo respiratorio en pacientes con gravedad de COVID-19 en la muestra de estudio.

Variable	FALLO VENTILATORIO			
	Intubo(+)		Intubo(-)	
	Severos (n=9)	Críticos (n=41)	Severo (n=43)	Crítico (n=30)
HsPCR (mg/dL)	13.9 (±8.2)	17.9 (±7.6)	12.6 (±7.1)	12.9 (±7.2)
Procalcitonina (ng/mL)	0.22 (0.1-1.02)	0.28 (0.16-0.70)	**0.11 (0.07-0.21)**	**0.23 (0.08-0.45)***
DHL (UI/L)	316 (301.5-481.0)	429 (316.5-532.5)	321 (262-429)	338.5 (246.5-389.7)
Ferritina (ng/mL)	886 (455-1735)	814 (465.5-1555)	664(355-1090)	571 (233.2-1050)
Dímero D (ng/mL)	476 (245-1477.5)	402 (244-680.5)	338.5 (246.5-389.7)	387 (225-441)

Los datos fueron expresados como medias ± desviación estándar o mediana (percentila 25 - percentila 75).*P=0.028, U de Mann Whitney. Abreviaturas; hsCRP: Proteina C Reactiva de Alta Sensibilidad, DHL: Deshidrogenasa láctica.

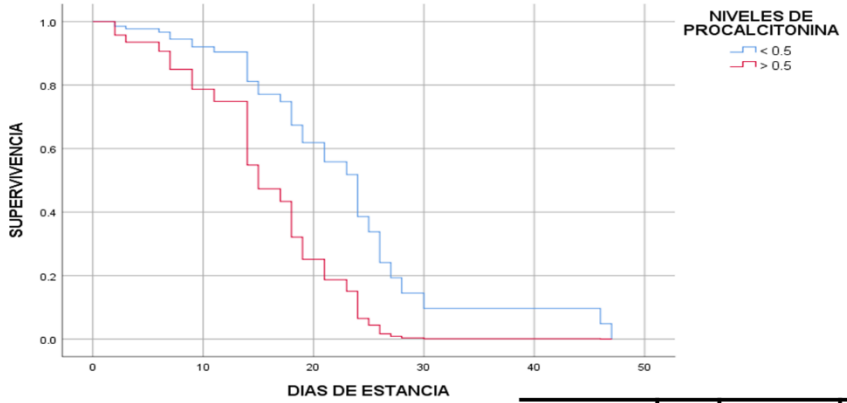
En la gráfica 2 se muestra el análisis con Kaplan meier para valorar la sobrevida del COVID-19 con respecto a los niveles de procalcitonina donde se encontró que un nivel mayor a 0.5 ng/ml se asoció con mayor riesgo de muerte (P= 0.001) posteriormente se realizó una regresión se COX multivariable donde se documentó que existe 2.7 veces más de muerte en los pacientes con procalcitonina > 0.5 ng/ml con respecto a los que tuvieron un valor inferior (ver gráfica 3).

Grafica 2.- Grafica de supervivencia Kaplan-meier con respecto a los niveles de procalcitonina



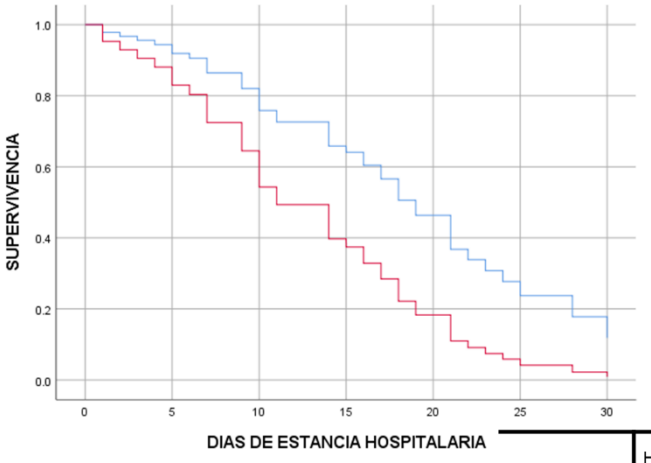
Se realizo el análisis por regresión de COX con subdivisión de grupos severos y críticos donde se encontró que en la población critica los niveles de procalcitonina mayores 0.5 ng/ml aumenta el riesgo de muerte en 2.13 veces con un p valor 0.009.

Gráfica 3. Supervivencia acumulada regresión de Cox con respecto a los niveles de Procalcitonina de la muestra de estudios.



	HR	IC 95%	P Valor
Procalcitonina	2.13	1.205-3.764	0.009

Gráfica 4. Supervivencia acumulada regresión de Cox con respecto a los niveles de Procalcitonina en pacientes con COVID 19- Crítico de la muestra de estudio.



	HR	IC 95%	P Valor
Procalcitonina	2.2	1.175-4.155	0.014

11. Discusión

Nuestros resultados muestran el respaldo de la evidencia medica actual, en la cual apoya que los masculinos se encuentran más afectados con respecto a los pacientes femeninos (25); además respalda el rango de edad de afectación representado en nuestros datos, sin embargo los resultados con relación al peso corporal no demuestran la tendencia con respecto a la serie de casos más grande publicada actualmente por el Dr. Richardson et al (37), donde describió características significativas que se correlacionan con los malos resultados en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el área de la ciudad de Nueva York, en esta serie de pacientes se incluyeron pacientes con IMC > 30 kg/m^2 que representaban el 41.7% de la población estudiada, estos resultados comparados con nuestra población, se encontraron en mayor frecuencia aquellos pacientes que presentaban sobrepeso, esto se puede explicar ya que el IMC como

herramienta para poder estimar un riesgo individual carece de utilidad, podemos pensar que aquellos pacientes que presentan mayor IMC fueron aquellos que acudieron a mayor atención hospitalaria en nuestros resultados, sin embargo, cuando hablamos de alteración del peso corporal por el IMC, despreciamos el valor fisiopatológico de la acumulación de grasa no funcional, que es aquella que se encuentra en focos ectópicos y viscerales, esta distribución se asocia a disfunción metabólica y resistencia a la insulina, además que este tipo de distribución de grasa anormal, tiene mayor número de macrófagos reclutados a nivel de tejido adiposo, anomalías en la inmunidad innata, inflamación a través de la producción de citocinas como IL-6, TNFa y un aumento de expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 tanto en los adipocitos como en lipofibroblastos pulmonar, todo esto son factores que han tomado cada vez más importancia que el valor único del IMC para estimar riesgo individual de progresión de la enfermedad de COVID-19 (38).

Los resultados obtenidos en la tabla 3 nos mostraron una elevación de hsPCR y procalcitonina en los grupos críticos comparado con el severo son interesantes, debido a que se esperaría que por el comportamiento fisiopatológico de la inflamación al compartir el mismo estímulo para su producción, las citocinas inflamatorios, los otros marcadores deberían de estar aumentados al comparar las medias de cada población, sin embargo, consideramos que estos resultados varían con respecto a la evidencia medica actual ya que la proteína C reactiva y la procalcitonina poseen una característica, son marcadores inflamatorios extremadamente sensibles en la fase aguda, comparado con los demás marcadores que si bien pueden elevarse pero el tiempo de elevación es más tardado (39), por otra parte en nuestros resultados, la ferritina no presento una elevación con respecto grupo critico y severo estadísticamente significativo al ingreso hospitalario. En el estudio de Fei Zhou et al realizo un cohorte retrospectivo donde se incluyeron 191 pacientes, se documentó que los niveles de ferritina al ingreso no tenían una tendencia con respecto a los grupos de sobrevivientes y los que murieron de COVID-19, sin embargo, se presentó una elevación súbita al día 7 de estancia hospitalaria que se mantuvo al alza en los pacientes que murieron por COVID-19, estos hallazgos podrían reflejar el papel de la ferritina sérica en la progresión de la enfermedad (13), pero nuestros

resultados solo se limitan al ingreso hospitalario es por esta razón que no cuenta con relevancia estadística.

En la Tabla 4 se evaluaron marcadores inflamatorios con respecto al peso corporal, no se pudo documentar una elevación mayor en los pacientes con obesidad/sobrepeso comparado con los que presentaron normopeso , esto se debe a la utilidad el IMC , donde el estado inflamatorio es relacionado con la acumulación de focos ectópicos o viscerales de grasa, estudios que se han realizo en la población mexicana han demostrado que el factor de riesgo de mayor importancia para trastornos metabólicos e inflamatorios es la adiposidad más que la clasificación por IMC (40).

Por otra parte, se realizó un análisis comparando los grupos de sobrepeso y normopeso con la subdivisión de severo y critico que se represento en la tabla 5, en ella se puede observar que existe en el grupo de sobrepeso/obesidad mayor elevación de proteína C reactiva en los pacientes críticos y el caso de la procalcitonina una elevación marcada en la subdivisión de críticos sin importar el estado nutricional, estos resultados pueden respaldar que los marcadores inflamatorios pueden tener una relación con respecto al proceso inflamatorio que se presenta en pacientes con adiposidad (41).

Los resultados que se obtuvieron en la comparación de marcadores inflamatorios con respecto a los grupos de intubados y pacientes no intubados se puede observar aquellos pacientes que requirieron ventilación mecánica presentaron los marcadores inflamatorios mas altos con respecto a los no requirieron, los hallazgos documentados por Dreher et al. donde se caracterizaron 50 pacientes hospitalizados se pudo observar que los que desarrollaron síndrome de distrés respiratorio presentaban elevación de IL-6, PCR y ferritina, esto fue un punto de partida para considera la tormenta de citocinas como un predictor de severidad, que postreramente en las investigaciones actuales han tenido cada vez mas peso para comprender el mecanismo fisiopatológico del COVID-19 (42), con nuestros resultados aportamos información que respalda este hallazgo de manera de indirecta, porque los marcadores necesarios para poder comprobarlo son IL-6, IL-8, TNFa, MCP-1 y IP-10 que no se incluyeron en esta tesis, sin embargo los marcadores que consideramos tienen relación por el mecanismo de producción de dichas moléculas, por otro lado en nuestros resultados expresados en tabla 7, se puede observar

que al dividir los grupos de no intubados con respecto a la elevación de la procalcitonina, presentó una mayor elevación en los grupos critico de los no intubados, estos resultados pueden reflejar una limitación del diseño del estudio al no tener marcadore de seguimiento para poder valorar estos cambios en el tiempo.

Los resultados publicados por Fang liu et al quien realizo un cohorte retrospectivo de 140 pacientes diagnosticados con COVID-19 documento que los niveles séricos de IL-6, PCR y Procalcitonina, estuvieron mas elevados en aquellos pacientes en el grupo severo de COVID-19, al mismo tiempo documento que a mayor elevación de estos marcadores mayor mortalidad (27); Nuestros resultados muestran en la gráfica 2 el papel de la elevación de la procalcitonina se asocia a mayor mortalidad, lo cual se realizó en las gráfica 3 donde se documenta un valar estadísticamente significativo con factor de riesgo asociado a la mortalidad, estos hallazgos aportan información del papel de la procalcitonina como un marcador inflamatorio que se puede presentar en patologías no bacterianas, ya que su producción se asocia a la desregulación inflamatoria (43),además se presentó el en subgrupo severo un aumento de la procalcitonina se asocia a mayo riesgo de muerte.

12. Conclusión

- Se documentó que la población masculina fue más afectada por la infección de SARS-CoV-2 que la femenina y las comorbilidades más frecuentes fueron sobrepeso/obesidad, diabetes tipo 2 (DT2) e hipertensión arterial sistémica (HAS), pero sin relevancia estadística.
- Los síntomas más frecuentes fueron disnea, mialgia y tos al ingreso hospitalario.
- No se encontraron cambios significativos en los biomarcadores inflamatorios de acuerdo al estado nutricional.
- Los pacientes que se intubaran presentaron una elevación mayor de los hsPCR, Ferritina, DHL, procalcitonina con respecto a los que no se intubaron.

- Aunque se presentó una mayor frecuencia de pacientes con COVID-19 crítico estos no fueron significativos con respecto al COVID-19 severo.
- En pacientes con COVID-19 crítico atendidos durante el periodo de tiempo comprendido en este estudio, se identificó que los marcadores inflamatorios; Proteína C reactiva de alta sensibilidad y procalcitonina estuvieron más altos que en los pacientes con COVID-19 severo.
- Los pacientes que desarrollaron COVID-19 crítico y que además tenían sobrepeso/obesidad presentaron valores elevados de hsPCR. Sin embargo, la procalcitonina estuvo alterada tanto en los normo peso como sobrepeso/obesidad.
- La procalcitonina fue el único marcador que presentó una elevación significativa en los pacientes que no se intubaron con clasificación critica de COVID-19.
- De los biomarcadores inflamatorios analizados en este estudio, la procalcitonina aumentó la mortalidad en las pacientes que desarrollaron COVID-19 crítico.

13. Conflicto de interés.

Los participantes de esta tesis declaran no tener ningún conflicto de interés.

14. Bibliografía

1. FOCO TÉCNICO: Investigaciones epidemiológicas y clínicas precoces sobre el COVID-19 para una respuesta de salud pública. [cited 2021 Aug 24]; Available from: https://isaric.tghn.org/

2. COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab [Internet]. [cited 2021 Aug 24]. Available from: https://datos.covid-19.conacyt.mx/

3. P Z, XL Y, XG W, B H, L Z, W Z, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2021 Aug 24];579(7798):270–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/

4. P F, L F, C R, M F. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2021 Aug 24];117(17):9241–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269081/

5. L Z, F R, M H, L L, H H, Z H, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2021 Aug 24];382(12):1177–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074444/

6. Doremalen N van, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. https://doi.org/101056/NEJMc2004973 [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Aug 24];382(16):1564–7. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2004973

7. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. [cited 2021 Aug 24]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1

8. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J Med Virol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Aug 24];92(6):568–76. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25748

9. SF P, YC H. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Aug 24];130(5):2202–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217834/

10. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. Acta Pharm Sin B. 2020 Jul 1;10(7):1205–15.

11. 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.

12. C R, Z Z, SS K, DJ M, GS M, E O, et al. Sepsis Surveillance Using Adult Sepsis Events Simplified eSOFA Criteria Versus Sepsis-3 Sequential Organ Failure Assessment Criteria. Crit Care Med [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Aug 24];47(3):307–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30768498/

13. F Z, T Y, R D, G F, Y L, Z L, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet (London, England) [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2021 Aug 24];395(10229):1054–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/

14. Team TNCPERE, Team TNCPERE. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Weekly, 2020, Vol 2, Issue 8, Pages 113-122 [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Aug 25];2(8):113–22. Available from: http://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/ccdcw2020.032

15. M C, M R, A A, SC D, R DN. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2021 [cited 2021 Aug 24]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/

16. C H, Y W, X L, L R, J Z, Y H, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England) [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Aug 24];395(10223):497–506. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/

17. N T, H B, X C, J G, D L, Z S. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost

[Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Aug 24];18(5):1094–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/

18. L G, D C, P C, M B, F R, L B, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Aug 24];46(6):1099–102. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291463/

19. D B, J W, K S. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? Clin Sci (Lond) [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Aug 24];134(5):543–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167153/

20. L T, Q W, D Z, J D, Q H, YQ T, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Aug 24];5(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296069/

21. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol 2020 206 [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2021 Aug 24];20(6):363–74. Available from: https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8

22. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Hellmuth JC, Bergwelt-Baildon M von, Klein M, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. medRxiv [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2021 Aug 24];2020.04.01.20047381. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20047381v2

23. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Aug 25];18(6):1324–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14859

24. AJ R-M, JA C-O, E G-O, R V-P, Y H-R, JP E-A, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Aug 25];34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179124/

25. 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 [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Nov 27];180(7):1. Available from: /pmc/articles/PMC7070509/

26. Panda S, Nanda R, Tripathy PK, Mangaraj M. Immuno-inflammatory predictors of disease severity in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. J Fam Med Prim Care [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 18];10(3):1102. Available from: /pmc/articles/PMC8140259/

27. F L, L L, M X, J W, D L, Y Z, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Oct 26];127. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344321/

28. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front Immunol [Internet]. 2018 Apr 13 [cited 2021 Sep 13];9(APR):754. Available from: /pmc/articles/PMC5908901/

29. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Sep 13];41:110. Available from: /pmc/articles/PMC7831442/

30. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. Crit Care [Internet]. 2006 Oct 13 [cited 2021 Sep 13];10(5):R145. Available from: /pmc/articles/PMC1751067/

31. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Med [Internet]. 2011 Sep 22 [cited 2021 Sep 13];9:107. Available from: /pmc/articles/PMC3186747/

32. AF S, SJ T, SA A, TM F, GS L. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. Chest [Internet]. 2002 [cited 2021 Sep 13];121(4):1262–

8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948062/

33. PP H, DM S. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. Cell [Internet]. 2008 Sep 5 [cited 2021 Sep 13];134(5):703–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18775299/

34. AF O, A B, S A, H A, HA S, Y C, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. N Engl J Med [Internet]. 2006 Nov 23 [cited 2021 Sep 13];355(21):2179–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17124015/

35. UE M-O, M P, A E, A T, Z L, S P, et al. Ketones and lactate increase cancer cell "stemness," driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: achieving personalized medicine via Metabolo-Genomics. Cell Cycle [Internet]. 2011 Apr 15 [cited 2021 Sep 13];10(8):1271–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21512313/

36. Tu Y-F, Chien C-S, Yarmishyn AA, Lin Y-Y, Luo Y-H, Lin Y-T, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Aug 25];21(7):2657. Available from: /pmc/articles/PMC7177898/

37. S R, JS H, M N, JM C, T M, KW D, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA [Internet]. 2020 May 26 [cited 2021 Oct 25];323(20):2052–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320003/

38. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. Obesity (Silver Spring) [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Oct 25];28(7):1187. Available from: /pmc/articles/PMC7267593/

39. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest [Internet]. 2003 Jun 15 [cited 2021 Sep 18];111(12):1805. Available from: /pmc/articles/PMC161431/

40. Nieva-Vazquez A, Pérez-Fuentes R, Torres-Rasgado E, López-López JG, Romero JR. Serum Resistin Levels Are Associated with Adiposity and Insulin Sensitivity in Obese Hispanic Subjects. Metab Syndr Relat Disord [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2021 Oct 25];12(2):143. Available from: /pmc/articles/PMC3997139/

41. Agca M, Tuncay E, Yıldırım E, Yıldız R, Sevim T, Ernam D, et al. Is Obesity a Potential Risk factor for Poor Prognosis of COVID-19? Infect Chemother [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Oct 26];53(2):319. Available from: /pmc/articles/PMC8258288/

42. JS K, JY L, JW Y, KH L, M E, W S, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. Theranostics [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 26];11(1):316–29. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33391477/

43. Maruna P, Nedělníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. Physiol Res. 2000;49(SUPPL. 1).

15. Anexos

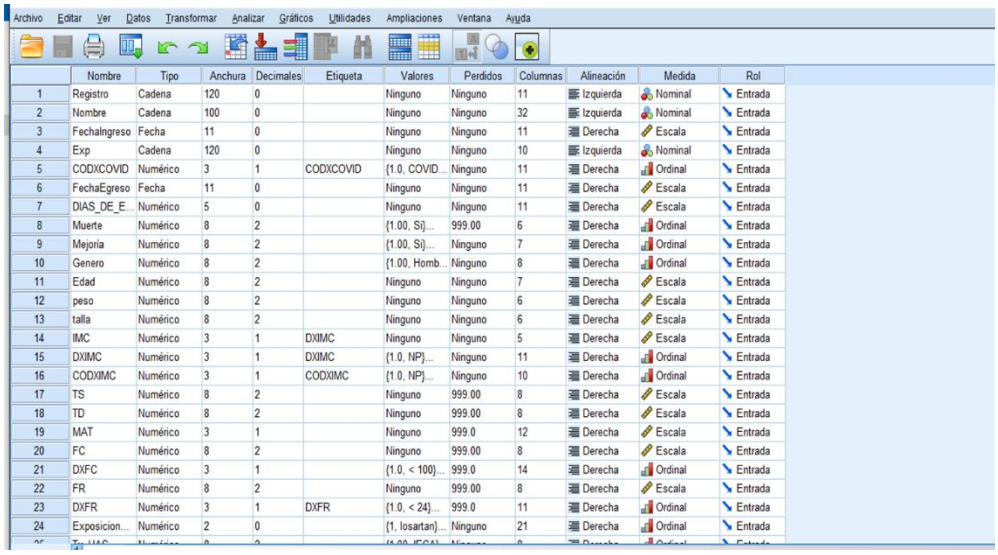
15.1. Cronograma de actividades

	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Identificación y selección de la población de estudio				
Caracterización demográfica, clínica, antropométrica y metabólica				
Estratificación de los pacientes por grado de severidad				
Análisis estadístico				
Presentación de Tesis				

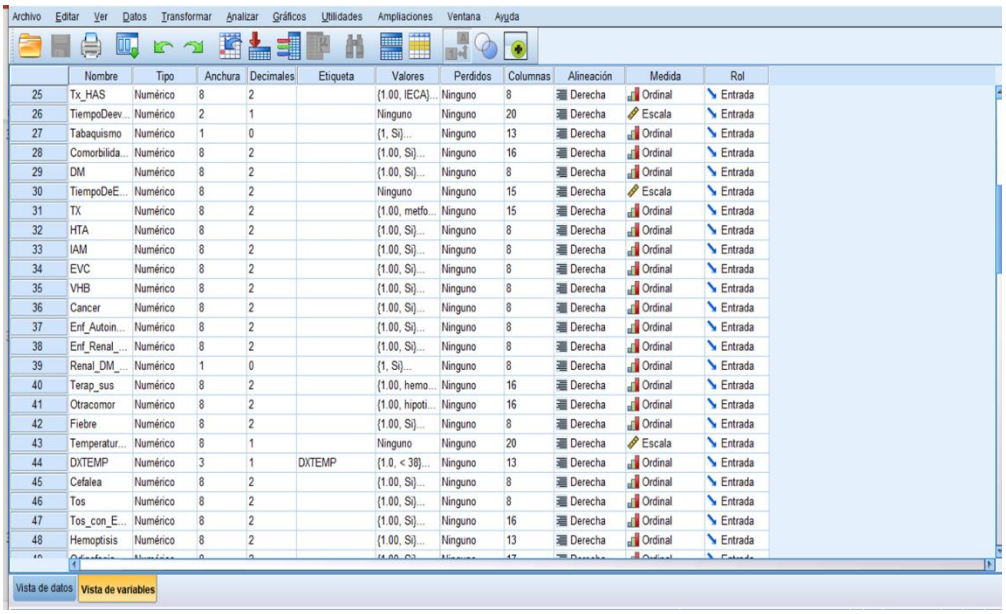
15.2. Aspectos éticos y de bioseguridad

Para este protocolo se considera la Ley General de salud en Materia de Investigación de los Estados Unidos Mexicanos, con respecto a las consideraciones éticas de la investigación en seres humanos. Cabe recalcar que todos y cada uno de los procedimientos y actividades se apegan a los principios éticos para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki vigente, a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

15.3. Formato de captura de datos



	Nombre	Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
1	Registro	Cadena	120	0		Ninguno	Ninguno	11	Izquierda	Nominal	Entrada
2	Nombre	Cadena	100	0		Ninguno	Ninguno	32	Izquierda	Nominal	Entrada
3	FechaIngreso	Fecha	11	0		Ninguno	Ninguno	11	Derecha	Escala	Entrada
4	Exp	Cadena	120	0		Ninguno	Ninguno	10	Izquierda	Nominal	Entrada
5	CODXCOVID	Numérico	3	1	CODXCOVID	{1.0, COVID...	Ninguno	11	Derecha	Ordinal	Entrada
6	FechaEgreso	Fecha	11	0		Ninguno	Ninguno	11	Derecha	Escala	Entrada
7	DIAS_DE_E...	Numérico	5	0		Ninguno	Ninguno	11	Derecha	Escala	Entrada
8	Muerte	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	999.00	6	Derecha	Ordinal	Entrada
9	Mejoria	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	7	Derecha	Ordinal	Entrada
10	Genero	Numérico	8	2		{1.00, Homb...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
11	Edad	Numérico	8	2		Ninguno	Ninguno	7	Derecha	Escala	Entrada
12	peso	Numérico	8	2		Ninguno	Ninguno	6	Derecha	Escala	Entrada
13	talla	Numérico	8	2		Ninguno	Ninguno	6	Derecha	Escala	Entrada
14	IMC	Numérico	3	1	DXIMC	Ninguno	Ninguno	5	Derecha	Escala	Entrada
15	DXIMC	Numérico	3	1	DXIMC	{1.0, NP}...	Ninguno	11	Derecha	Ordinal	Entrada
16	CODXIMC	Numérico	3	1	CODXIMC	{1.0, NP}...	Ninguno	10	Derecha	Ordinal	Entrada
17	TS	Numérico	8	2		Ninguno	999.00	8	Derecha	Escala	Entrada
18	TD	Numérico	8	2		Ninguno	999.00	8	Derecha	Escala	Entrada
19	MAT	Numérico	3	1		Ninguno	999.0	12	Derecha	Escala	Entrada
20	FC	Numérico	8	2		Ninguno	999.00	8	Derecha	Escala	Entrada
21	DXFC	Numérico	3	1		{1.0, < 100}...	999.0	14	Derecha	Ordinal	Entrada
22	FR	Numérico	8	2		Ninguno	999.00	8	Derecha	Escala	Entrada
23	DXFR	Numérico	3	1	DXFR	{1.0, < 24}...	999.0	11	Derecha	Ordinal	Entrada
24	Exposicion...	Numérico	2	0		{1, losartan}...	Ninguno	21	Derecha	Ordinal	Entrada



	Nombre	Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
25	Tx_HAS	Numérico	8	2		{1.00, IECA}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
26	TiempoDeev...	Numérico	2	1		Ninguno	Ninguno	20	Derecha	Escala	Entrada
27	Tabaquismo	Numérico	1	0		{1, Si}...	Ninguno	13	Derecha	Ordinal	Entrada
28	Comorbilida...	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	16	Derecha	Ordinal	Entrada
29	DM	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
30	TiempoDeE...	Numérico	8	2		Ninguno	Ninguno	15	Derecha	Escala	Entrada
31	TX	Numérico	8	2		{1.00, metfo...	Ninguno	15	Derecha	Ordinal	Entrada
32	HTA	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
33	IAM	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
34	EVC	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
35	VHB	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
36	Cancer	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
37	Enf_Autoin...	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
38	Enf_Renal_...	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
39	Renal_DM_...	Numérico	1	0		{1, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
40	Terap_sus	Numérico	8	2		{1.00, hemo...	Ninguno	16	Derecha	Ordinal	Entrada
41	Otracomor	Numérico	8	2		{1.00, hipoti...	Ninguno	16	Derecha	Ordinal	Entrada
42	Fiebre	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
43	Temperatur...	Numérico	8	1		Ninguno	Ninguno	20	Derecha	Escala	Entrada
44	DXTEMP	Numérico	3	1	DXTEMP	{1.0, < 38}...	Ninguno	13	Derecha	Ordinal	Entrada
45	Cefalea	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
46	Tos	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Ordinal	Entrada
47	Tos_con_E...	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	16	Derecha	Ordinal	Entrada
48	Hemoptisis	Numérico	8	2		{1.00, Si}...	Ninguno	13	Derecha	Ordinal	Entrada