



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la Especialidad
de Urgencias Médico-Quirúrgicas

**Asociación de los niveles de DPP4 en pacientes adultos
sospechosos o confirmados de neumonía por SARS-COV2
ingresados al Servicio de Urgencias HGZ 01 SLP**

Dra. Metztlí Renata Martínez Vázquez

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Víctor Manuel Quintero Rivera

Dra. Úrsula Fabiola Medina Moreno



Asociación de los niveles de DPP4 en pacientes adultos sospechosos o confirmados de neumonía por SARS-COV2 ingresados al servicio de urgencias HGZ01 SLP © 2024 Por Metztlí Renata Martínez Vázquez. Se distribuye bajo [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



UNIVERSIDAD



FACULTAD DE
MEDICINA

AUTÓNOMA DE SAN

LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la Especialidad de Urgencias
Médico-Quirúrgicas

**Asociación de los niveles de DPP4 en pacientes adultos sospechosos o
confirmados de neumonía por SARS-COV2 ingresados al Servicio de
Urgencias HGZ 01 SLP**

Metztli Renata Martínez Vázquez

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Víctor Manuel Quintero Rivera

Maestría en Ciencias

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dra. Úrsula Fabiola Medina Moreno

Doctorado en Ciencias en Farmacología

SINODALES

Dr. Edgar Muñoz Villagómez

Esp. Medicina de Urgencias

Presidente

Dr. Gustavo Ibarra Cabañas

Esp. Medicina de Urgencias

Sinodal

Dra. Leo Arete Torres Sánchez

Esp. Medicina de Urgencias

Sinodal

Dr. Juan Fernando Vidrio Muñoz

Esp. Medicina de Urgencias

Sinodal

Mayo 2024



DATOS DE AUTORES

Nombre: Dra. Metzli Renata Martínez Vázquez

Grado académico: Especialista en Urgencias Médicas

Nombre: Dr. Víctor Manuel Quintero Rivera

Grado académico: Maestro en Ciencias con Especialidad en Urgencias Médicas.

Nombre: PhD Úrsula Fabiola Medina Moreno

Grado académico: Doctor en Ciencias en Farmacología

RESUMEN

Asociación de los niveles de DPP-4 en pacientes adultos sospechosos o confirmados de neumonía por SARS-COV 2 ingresados en el servicio de Urgencias del HGZ 01 SLP

Dra. Metztlí Renata Martínez Vázquez¹ MC Víctor Manuel Quintero Rivera² D en C. Úrsula Fabiola Medina Moreno.³

1 Especialista en Medicina de Urgencias, 2 Profesor adjunto de la especialidad de Medicina de Urgencias, Maestro en Ciencias con especialidad en Medicina de Urgencias, 3 Doctora en Ciencias en Farmacología, Profesor Investigador Facultad de Medicina, UASLP.

Antecedentes: En los últimos meses se ha identificado a una proteína llamada DPP-4 como reactante de fase aguda en patologías abdominales y pulmonares. Por lo anterior, se considera que no existe un método temprano para predecir la aparición de neumonía por SARS-COV 2 y posterior evolución a choque séptico. Por tal razón, es necesario poder identificar en forma temprana el daño pulmonar inflamatorio y predecir su evolución por métodos rápidos y accesibles. Lo anterior, eventualmente permitirá llevar a cabo un manejo adecuado, predecir la mortalidad, evitar días de estancia prolongados, disminuir costos para las instituciones y una rápida incorporación de los pacientes a su ambiente laboral.

Objetivo: Determinar la asociación de los niveles de DPP-4 en pacientes adultos sospechosos o confirmados con neumonía por SARS-COV2 ingresados en el servicio de urgencias.

Métodos: estudio analítico transversal prospectivo, realizado en el Hospital General de Zona 1, con la colaboración del laboratorio traslacional de farmacología de la Facultad de Medicina de la UASLP. El tamaño de muestra se calculó mediante la fórmula de poblaciones finitas, tomando como muestra 30 pacientes con un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 5%. La muestra será no probabilística por conveniencia. Se realizaron análisis descriptivos de las variables, analizando la distribución por prueba de Shapiro-

Wilks o la prueba gráfica de cuartil-cuartil. Se tomó como valor de p significativo <0.05 .

Resultados: De acuerdo con nuestro objetivo principal, no se obtuvo relación de los niveles plasmáticos de DPP4 en pacientes confirmados o sospechosos de infección por SARS-CoV2, por lo que la medición de DPP4 no puede ser utilizada como marcador para establecer u orientarnos al diagnóstico de COVID-19.

DEDICATORIAS

A mis papás, que siempre serán mi mayor inspiración y apoyo, y se encuentran conmigo en todo momento a pesar de la distancia.

A Xally, que siempre me escucha, mi mejor amiga, mi consejera, mi Chaquito por toda la vida

A Padre Jesús, que siempre me bendice, me cuida y me orienta.

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABREVIATURAS	11
MARCO TEÓRICO.....	12
JUSTIFICACION	28
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
HIPÓTESIS	30
OBJETIVOS.....	30
MATERIAL Y MÉTODOS	31
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	33
PLAN DE TRABAJO (PROCEDIMIENTO).....	35
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	36
ASPECTOS ÉTICOS	37
RESULTADOS.....	38
DISCUSIÓN	44
LIMITACIONES Y NUEVAS PERSPECTIVAS	47
CONCLUSIONES	48
CAPITAL HUMANO Y RECURSOS MATERIALES	49
BIBLIOGRAFIA	51
ANEXOS	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 NEWS 2 score	21
Tabla 2 QSOFA score	21
Tabla 3. CALL score.....	22
Tabla 4 DPP-4, tejidos donde se ubica y actividad.	26
Tabla 5 Operalización de variables	33
Tabla 6 Muestra de pacientes por sexo.....	38
Tabla 7 Media y Mediana de edades	39
Tabla 8 Asociación niveles DPP4 en pacientes con neumonía por SARS-CoV 2	40
Tabla 9 Asociación de niveles DPP4 por sexo	42

ÍNDICE DE GRÁFICAS

<i>Gráfica 1 Distribución de la muestra por grupos de edad</i>	<i>38</i>
<i>Gráfica 2 Edad en años.....</i>	<i>39</i>
<i>Gráfica 3 Distribución de edad</i>	<i>40</i>
<i>Gráfica 4 Distribución de DPP4.....</i>	<i>40</i>
<i>Gráfica 5 Asociación niveles DPP4 en pacientes sospechosos de neumonía por SARS-CoV 2</i>	<i>41</i>
<i>Gráfica 6 Sensibilidad y Especificidad de DPP4 para diagnóstico de neumonía por SARS COV 2</i>	<i>41</i>
<i>Gráfica 7 Asociación de niveles DPP4 por sexo</i>	<i>42</i>
<i>Gráfica 8 Porcentaje de comorbilidades asociadas a pacientes con neumonía por SARS CoV 2.....</i>	<i>43</i>

ABREVIATURAS

SARS-COV2.- Virus de la familia Coronaviridae identificado en 2019

COVID-19.- Enfermedad infecciosa causada por coronavirus

DPP-4.- Dipeptidil peptidasa 4

HGZ N° 1.- Hospital General de Zona 1

UCI.- Unidad de Cuidados Intensivos

SIRA.- Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda

SDRA.- Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

Ig.- Inmunoglobulina

IL- Interleucina

PEEP.- Presión Positiva al Final de la Inspiración

OMS.- Organización Mundial de la Salud

ECA.- Enzima Convertidora de Angiotensina

RNA.- Ácido Ribonucleico

DNA.- Ácido Desoxirribonucleico

EVC.- Evento Vascular Cerebral

HAS.- Hipertensión Arterial Sistémica

DMT2.- Diabetes Mellitus Tipo 2

ERC.- Enfermedad Renal Crónica

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV2 es un virus de la familia Coronaviridae, subfamilia Coronaviridae, género Betacoronavirus, subgénero Sarbecovirus¹, el cual es responsable de causar una enfermedad respiratoria aguda (neumonía atípica) en humanos. Esta enfermedad ha causado un aumento importante en hospitalizaciones por neumonía atípica con fallo multiorgánico. Los pacientes que desarrollan esta infección pueden cursar con síntomas leves, moderados, graves o asintomáticos, hasta inclusive choque séptico que ponga en riesgo su vida.⁴

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde la década de los 60`s se han identificado diferentes especies de coronavirus, los cuales pueden infectar humanos, mamíferos y aves ocasionando enfermedades respiratorias, hepáticas, neurológicas y/o entéricas.¹ Se conocen 6 especies de coronavirus y 4 cepas identificadas como HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1), responsables de enfermedades en los seres humanos.² En diciembre del 2019 ocurrieron una serie de casos de enfermedades respiratorias agudas en Wuhan, China rápidamente progresivas de etiología desconocida, por lo que se inició una investigación epidemiológica en un mercado de mariscos y de animales salvajes. En Enero del 2020 se cerró dicho mercado al público y se continuaron con las investigaciones y posteriormente el 09 de enero del 2020 el CDC (Centers for Disease Control) dio a conocer una nueva cepa de coronavirus nombrado SARS-CoV 2 debido a su homología hasta del 80% con el SARS-CoV del 2002, el cual fue causante de una epidemia de neumonía con síndrome de distrés respiratorio agudo con alta mortalidad.³

El 11 de enero del 2020 presentó la primera defunción en China, y desde entonces se ha reportado un aumento exponencial en los casos por coronavirus con una tasa de crecimiento de 0.1 por día.

El 13 de enero del 2020 se reportó el primer caso importado en Tailandia, y el 20 de enero el primer caso por SARS-CoV2 en el continente americano en un paciente de 35 años que había viajado a Wuhan. La OMS declaró emergencia

internacional a la infección por COVID-19 el 30 de enero del 2020¹, y fue el 11 de marzo del mismo año la declaratoria de pandemia.

EPIDEMIOLOGÍA

En México se reportó el primer caso confirmado a los 58 días del caso 0, el 27 de febrero del 2020, dando inicio a la fase 1. La primera defunción en nuestro país se dio a conocer el 18 de marzo del 2020, por lo que se iniciaron diversos programas para el control de la transmisión de los casos, entre ellos la Jornada Nacional de Sana Distancia el 23 de marzo hasta la fecha.⁵

Hasta la semana epidemiológica 48 del 2020, la OMS ha reportado 61, 866,635 casos acumulados y 1, 448,990 defunciones en 219 países. El continente americano encabeza la lista de casos acumulados registrados (26, 216,515) con el 42.4%, seguido de Europa, Asia y África.

Los casos activos son aquellos registrados en los últimos 14 días (8,029,702), de los cuales el 42% corresponde a Europa (3,378,160), seguido de América con el 40.5% (3,256,413).

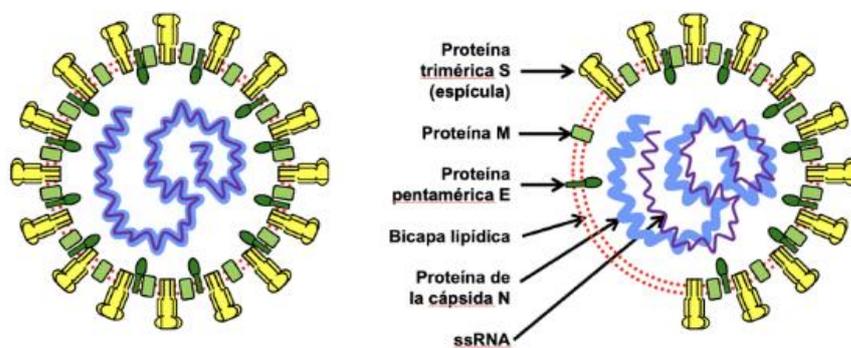
Se ha calculado hasta la semana epidemiológica 47 del 2020 una tasa de letalidad del 2.34%, en donde América encabeza la lista con el 2.75%.

En México, se reportan 1, 113,543 casos totales, con 396,338 sospechosos totales, 1, 356,344 negativos, y 105,940 defunciones hasta la semana epidemiológica 48 del 2020; la Ciudad de México encabeza la lista, seguida de Guanajuato y Estado de México. La distribución de género se calcula en un 50.9% para el sexo masculino y 49.1% para el sexo femenino, con mayor incidencia en el grupo de edad de los 25 a 59 años. Los pacientes hospitalizados positivos para COVID 19 corresponden a 241,354 casos (22%) y 872,009 (78%) para ambulatorios.

Específicamente en el estado de San Luis Potosí, se contabilizan 34 689 casos acumulados, con 1464 activos y una incidencia estimada de 51.1 por cada 100 habitantes. En cuanto a las defunciones, se reporta la cantidad de 2,492 y 89 defunciones sospechosas.⁵

FISIOPATOLOGÍA

Los coronavirus son virus de cadena sencilla de RNA monocatenario. Cuentan con un aspecto esférico de 120 nanómetros y su envoltura es una bicapa lipídica con 3 glucoproteínas: la S, la cual forma trímeros que sobresalen a la superficie y se subdivide en S1, actuando como ligando uniéndose a receptores de la célula blanco, y la S2 que ayuda a la fusión de la envoltura del virus con la membrana de la célula; la glucoproteína M (la más abundante) cumple con funciones de ensamblaje del virus dentro de la célula diana; la glucoproteína E también participa en el ensamblaje; sin embargo, en menor proporción.



Tomado de Ruiz A., Jiménez M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19) (2)

La proteína N es la que se une al genoma para formar la nucleocápside elicoidal.² Según los reportes epidemiológicos, los principales mecanismos de transmisión son a través de gotas de “fludge” que contienen viriones, así como por contacto directo; no obstante, se ha demostrado que los pacientes asintomáticos también pueden transmitir el virus.¹⁰ Otro mecanismo de transmisión identificado es a través de aerosoles, por el cual el virus puede viajar distancias más largas.

Al momento de entrar al tracto respiratorio, la glicoproteína S del coronavirus 19 se une al receptor ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2), la cual se encuentra mayormente expresada en células del pulmón y del epitelio y con una afinidad de hasta 20 veces mayor que la del SARS-CoV, explicando la contagiosidad alta. Esto va a promover la endocitosis del virus al interior de la célula. En un pH ácido junto con las proteasas endosomales catabolizan la escisión de la glucoproteína S a sus dos subunidades promoviendo la fusión de la subunidad S2 con la bicapa lipídica de la célula y la del virión, liberando la

nucleocápside al citoplasma de la epitelial del alveolo pulmonar. Posteriormente, se iniciará la replicación y la formación de RNA a través de la actividad de la RNA polimerasa. La glucoproteína N se unirá al nuevo RNA y su integración al retículo endoplásmico será facilitada por la glucoproteína M. Las réplicas de virus van a emerger del retículo endoplásmico dentro de vesículas, las cuales se fusionarán con la membrana de la célula y posteriormente se liberarán por exocitosis. Finalmente se culmina el proceso con la muerte celular mediante apoptosis.^{2,6}

En etapas iniciales, el virus migra al epitelio nasal en la vía respiratoria superior. Durante este proceso, el paciente desarrolla síntomas como fiebre, tos seca y malestar general. En esta fase hay una respuesta inmune importante que involucra la liberación de CXCL-10 y de interferón B y gama de las células infectadas. La mayoría de los pacientes no pasan de esta fase debido a que la respuesta inmune es suficiente para contener la infección;⁶ sin embargo, el motivo del desarrollo de síntomas graves en algunos pacientes aún se desconoce.¹⁰

Cerca de un quinto de los pacientes infectados desarrollarán sintomatología severa y desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo. El virus invade neumocitos tipo 2 de los alveolos mediante el receptor ECA2 e inicia la replicación viral. Las células infectadas van a liberar diferentes marcadores de inflamación como IL-1, IL-6, IL-8, IL120 e IL-12, TNF α , IFN- λ y IFN- β , CXCL-10, MCP-1, MIP-1 α . Esta tormenta de citocinas atrae neutrófilos, linfocitos CD4 y CD8, los cuales se infiltran al tejido pulmonar causando mayor respuesta inflamatoria y lesión, iniciando la muerte celular por apoptosis de las células infectadas junto con la liberación de nuevos viriones infectando células adyacentes. Debido a la lesión persistente causada por las células inmunológicas, se desarrollará un daño alveolar difuso culminando en SIRA,⁶ y por consiguiente hipoxemia, así como acumulación de radicales libres, cambios intracelulares del pH, acumulación de ácido láctico y daño celular.⁷

McGonagle D y cols. describieron recientemente que el posible mecanismo fisiopatológico asociado a COVID-19 es similar al síndrome de activación macrofágica (SAM) de patologías reumáticas como la Artritis Reumatoide. Sin embargo, además de la alteración en las células T citotóxicas “Natural Killer” y CD8+, se observaría elevación de marcadores serológicos como Dímero-D e IL-6. Como consecuencia de este estado similar al SAM, se podrían evidenciar

coagulopatías, inmunopatología pulmonar hiperinflamatoria, actividad fibrinolítica secundaria y micro trombosis principalmente pulmonar.¹¹

Esta hiperactivación macrofágica, se ha asociado en estudios post mortem a edema alveolar, aumento de proteínas intra alveolares, depósito de fibrina, alteración de neumocitos y la infiltración de linfocitos; todo ello asociado al Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), observado en los pacientes positivos para COVID-19.¹²

AFECCIÓN ORGÁNICA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sistema respiratorio es el principal afectado en la infección por SARS-CoV2. Clínicamente se observan múltiples infiltrados bilaterales y el paciente puede presentar respiraciones superficiales, aumento de la frecuencia respiratoria, disminución de la saturación de oxígeno y aumento de la PCR; sin embargo, la sintomatología es inespecífica. Existe daño alveolar difuso bilateral, infiltrados de mononucleares en intersticio e infiltrado fibromixoide.

El sistema cardiovascular también se puede encontrar afectado. Los biomarcadores cardíacos, como la troponina T, péptido natriurético e IL-6 tienen una sensibilidad alta para evaluar el pronóstico, y su elevación se asocia con mayor mortalidad. Clínicamente puede haber micro trombosis, miocarditis, arritmias, falla cardíaca y síndromes coronarios agudos. Bioquímicamente hay una linfopenia que involucra a los CD4 y CD8, provocando afecciones en el sistema inmunológico y disminución en la eliminación del virus, dando por resultado una hiperestimulación de macrófagos y neutrófilos.⁶

Las manifestaciones gastrointestinales incluyen diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal debido a la afección de las células epiteliales del tracto gastrointestinal. También se ha encontrado afección hepática, la cual se manifiesta con elevación de las transaminasas y en algunos casos, discreto aumento de las bilirrubinas y de la GGT, no obstante, en la mayoría de los casos, la lesión hepática es transitoria o leve.

También se han reportado manifestaciones neurológicas, como convulsiones, cefalea, disminución del estado de alerta, encefalopatía, agitación, confusión, anosmia, disgeusia, EVC.

Es importante recordar que en la fisiopatología del coronavirus 19, están involucrados 2 receptores: ECA2 y DPP4, los cuales son responsables de diversos procesos fisiológicos como la regulación de la homeostasis de la glucosa, fisiología renal y cardiovascular, así como señalización y vías de la inflamación.⁸

DIAGNÓSTICO

Los síntomas mayormente asociados a la infección por COVID 19 son fiebre (en 44% de los pacientes), tos seca, disnea, mialgias, malestar general, odinofagia, desaturación, polipnea, alteración del estado de alerta, anosmia, disgeusia. La auscultación torácica puede encontrarse normal o con estertores o hipoventilación.⁸

Actualmente, según la OMS se diagnostica como caso sospechoso aquel paciente que presente al menos uno de los síntomas mayores como fiebre mayor o igual a 38° C, tos seca, disnea, cefalea y al menos uno de los síntomas menores, como odinofagia, mialgias, artralgias, dolor torácico, escalofríos, rinorrea, conjuntivitis, anosmia o disgeusia.^{7,8}

Gattinoni y colaboradores describieron en uno de sus estudios que la neumonía por COVID-19 cuenta con características diferentes a otro tipo de neumonías que desarrollan SIRA severo; por lo que la describe como 2 fenotipos principales dependiendo de las características clínicas: el tipo L se describe como aquella neumonía por COVID-19 que en fases iniciales presenta baja elastancia (low elastance), bajo índice ventilación/perfusión (low ventilation-to-perfusion ratio), bajo peso pulmonar (low lung weight), y bajo reclutamiento (low lung recruitability) debido a que la infección viral conduce a un edema intersticial local leve con vasoplejía que provoca una hipoxemia severa, la cual responde al incremento del volumen tidal. Sin embargo, los pacientes con fenotipo L se mantienen durante un tiempo en esta etapa y posteriormente evolucionan a una infección más grave, la cual se denomina como fenotipo H, con una elastancia elevada (high elastance), incremento de cortocircuitos arteriovenosos (high right.-to-left shunt), “pulmón pesado” (high lung weight) y alta capacidad de reclutamiento pulmonar (high lung recruitability). Este tipo de fenotipo cumple con los criterios de SIRA severo: hipoxemia, infiltrados bilaterales, disminución del compliance respiratorio,

aumento del peso pulmonar y potencial de reclutamiento. Esta teoría menciona que dependiendo de la etapa en la que se encuentre el paciente, las opciones terapéuticas deben ser diferentes y acordes al fenotipo.⁹

Las manifestaciones mayormente reportadas en las unidades de terapia intensiva son síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, definida clínicamente como la aparición de hipoxemia, opacidades bilaterales que no son causadas por falla cardíaca e hipoxemia que persiste a pesar de PEEP de 5 cmH₂O.¹⁰

BIOMARCADORES EN SARS-COV2

Los hallazgos de laboratorio pueden encontrarse dentro de parámetros normales o reportar linfopenia, incremento del tiempo de protrombina, trombocitopenia, aumento del tiempo de protrombina, incremento del dímero D, DHL, elevación de transaminasas, elevación de PCR, hiperlactatemia e hipoalbuminemia.

La prueba de RT-qPCR es la más específica (detección de ácidos nucleicos de COVID-19) para el diagnóstico de SARS-CoV2. Las muestras se toman por medio de hisopado nasal, nasofaríngeo, orofaríngeo, esputo o aspirado bronquial. Un resultado positivo indica la presencia de COVID-19, sin embargo una prueba negativa no excluye el diagnóstico si la sintomatología es sugestiva.

Actualmente también se encuentra disponible la serología para SARS-CoV2, la cual detecta anticuerpos IgM e IgG contra COVID-19 en suero, plasma y sangre; sin embargo, puede haber reacciones cruzadas con otros coronavirus. Una prueba positiva junto con la clínica puede orientar el diagnóstico y a la toma de decisiones

La prueba rápida de antígeno es un estudio de anticuerpo monoclonal contra la glicoproteína N del SARS-CoV-2, la cual se expresa en células infectadas. Cuenta con una sensibilidad del 84.1% y especificidad del 98.5%, sin presentar reacciones cruzadas contra otro tipo de coronavirus.⁷

Como se ha mencionado en los párrafos iniciales, en los pacientes positivos para COVID-19 se ha evidenciado un aumento en los niveles séricos de citoquinas y moléculas proinflamatorias, un fenómeno reconocido como “Tormenta de citocinas”. Esta tormenta, se ha asociado al desarrollo de SDRA (relacionado con daño tisular e intersticial a nivel pulmonar, secundario a la infiltración de células

inflamatorias) o FOM (elevación de enzimas hepáticas y de niveles de creatinina), los cuales pueden evolucionar a muerte.

Hasta ahora, estudios previos han intentado evidenciar en qué consiste este fenómeno asociado a la gravedad y desenlace; sin embargo, los resultados provienen de modelos in vitro y modelos animales, destacando los siguientes eventos:

- a) Desregulación o respuesta exagerada en las células infectadas: aumento temprano de señales inflamatorias; liberación retardada de INF α/β ; producción aumentada de quimioatrayentes por los macrófagos acompañado de niveles elevados de TNF, IL-6, IL-1 β e iNOS; este aumento rápido puede exacerbar la atracción de células inflamatorias, neutrófilos y monocitos.
- b) Inducción de apoptosis de células epiteliales y endoteliales pulmonares: daño en microvasculatura y alveolos; fuga vascular y edema alveolar.
- c) Actividad inmunomodulador específica: aumento de citocinas proinflamatorias IL-1 β , IFN-gamma, IP10, MCP1 derivado de la activación de células TH1.
- d) Inhibición de la respuesta inflamatoria: aumento de IL-4 e IL-10 derivado de la activación de células TH2.

De las citocinas con mayor nivel de elevación en los pacientes en UCI (IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, factor de crecimiento de fibroblastos, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, interferón gama, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento del endotelio vascular, IP-10, la proteína quimioatrayente de monocitos-1, proteína inflamatoria de los macrófagos-1 α , el factor de crecimiento derivado de las plaquetas), solo IL-6 e IL-2R, se han correlacionado positivamente con gravedad y en el caso de los pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos, las que se han observado asociadas a evolución desfavorable son IP10, MCP1, factor estimulante de colonia granulocítica, TNF- α y proteína inflamatoria de los macrófagos-1 alfa.^{16,17,18}

En la revisión más reciente de Neurath MF 2020, describe la activación de células inmunitarias y adaptables en los pacientes COVID-19 positivo. Esto es, después de la liberación inicial de citoquinas inflamatorias y mediadores, existe un

aumento de neutrófilos, cuyas funciones irían desde atracción de monocitos y linfocitos, hasta propiciar una respuesta inmunitaria mayor o exagerada acompañada de estadios de hiperinflamación crónica, como la que se ha evidenciado en los pacientes post mortem y en aquellos que evolucionaron a SDRA.¹⁹

IMAGENOLOGÍA

La mayoría de los pacientes presentan anomalías en estudios de gabinete, descritas como opacidades bilaterales y/o consolidaciones. En el reporte inicial de Guan WJ y cols., de los primeros dos meses del brote, el principal hallazgo radiológico observado en la tomografía de tórax fue opacidad en vidrio esmerilado. Más adelante, Bassetti M y cols. realizaron comparaciones topográficas observadas entre esta nueva patología y los SARS-CoV y MERS-CoV a los 5 días de incubación. Ellos observaron anomalías en el 100% de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), destacando áreas de consolidación lobular y sub segmentaria múltiple bilateral; y para los pacientes fuera de la UCI, opacidad en vidrio esmerilado bilateral y áreas de consolidación sub segmentaria.^{13,14}

De forma reciente, Wong HYF y cols. evaluaron y describieron los principales hallazgos radiográficos y su relación con la temporalidad en pacientes positivos para COVID-19. Ellos refieren que la gravedad de los hallazgos se puede observar en máximo 10 a 12 días, posterior al inicio de los síntomas. Además, la mayoría presentaba consolidaciones, seguido de opacidad en vidrio esmerilado, de distribución inferior y bilateral y en menor porcentaje distribución periférica; el derrame pleural fue poco común.¹⁵

ESCALAS PRONÓSTICAS

Se han estudiado múltiples escalas para valorar la neumonía adquirida en la comunidad, entre ellas la PSI (Pneumonía Severity Index), CURB 65, A-DROP, y SMART-COP. Sin embargo, subestiman el riesgo de mortalidad o de ingreso en la UCI para neumonías virales. La escala NEWS2, desarrollada por el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra, junto con el qSOFA se han propuesto como escalas pronosticas para medir la severidad del COVID-19 únicamente valorando

parámetros clínicos al ingreso del paciente a la unidad hospitalaria sin la necesidad de estudios complementarios, demostrando ser una herramienta accesible para la identificación temprana de pacientes que necesitarán manejo en la UCI.²⁷ La escala NEWS2 valora 8 parámetros clínicos de 0-24 puntos. Un puntaje 0-4 es de bajo riesgo para ingreso a la UCI, mientras que un puntaje mayor o igual a 7 debe ser trasladado a una unidad de cuidados críticos.

El qSOFA valora 3 parámetros con puntaje de 0-3 puntos. Si el paciente obtiene 2 puntos o más, tiene alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

Tabla 1 NEWS 2 score

PUNTAJE							
	3	2	1	0	1	2	3
FR por minuto	< 0 = 8		9-11	12-20		21-24	> 0 = 25
SpO2	< 0 = 91	92-93	94-95	> 0 = 96			
SpO2	< 0 = 83	84-85	86-87	88-92 > 0 = 93 al aire ambiente	93-94 con O2	95-96 con O2	> 0 = 97 con O2
Aire ambiente o O2 suplementario		Suplementario		Ambiente			
TAS mmHg	< 0 = 90	91-100	101-110	111-219			> 0 = 220
FC por minuto	< 40		41-50	51-90	91-110	111-130	> 130
Estado de alerta			alerta				Confusión, desorientación, responde a la voz, al dolor o no responde
Temperatura	< 35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	> 39	

Tabla 2 QSOFA score

Valores	Puntaje
Presión sistólica < 0 = 100 mmHg	1
Frecuencia respiratoria > 0 = 22 rpm	1
Estado mental alterado (Glasgow < 0 = 14)	1

En mayo del 2020, Grifoni y colaboradores crearon una escala para definir el pronóstico de pacientes con SARS-COV 2, en donde evaluaban 4 parámetros

(comorbilidades, edad, linfocitos, LDH) con un puntaje de 4 a 13 puntos, la cual fue estudiada en pacientes italianos con diagnóstico de COVID-19. Se concluyó que esta escala es una buena herramienta para valorar la mortalidad intrahospitalaria de SARS-COV2; sin embargo, no es buena para valorar la progresión a COVID-19 severo.²⁸

Tabla 3. CALL score

	Puntos
Comorbilidad	
Con	1
Sin	4
Edad	
< o = 60 años	1
> 60 años	3
Linfocitos	
>1.0 x 10 ⁹ /L	1
< o = 1.0 x 10 ⁹ /L	3
LDH	
< o = 250 U/L	1
250-500 U/L	2
>500 U/L	3

TRATAMIENTO

Hasta el día de hoy, no existe tratamiento específico para infección por SARS-CoV-2. Se han hecho miles de estudios sobre tratamientos que han demostrado algunos beneficios en ciertas poblaciones de pacientes. Los investigadores continúan evaluando múltiples medicamentos y terapias para COVID-19, y actualmente 318 ensayos clínicos se encuentran en proceso. Debido a que el virus utiliza el receptor EVA2 para entrar a las células, los medicamentos que interfieren en este proceso pueden ser un potencial tratamiento. En Rusia y en China se encuentra el Arbidol (Umifenovir), el cual es usado en el tratamiento de la influenza, y estudios in vitro revelaron que puede ser más efectivo que el lopinavir y el ritonavir contra el SARS-CoV-2; sin embargo, otros estudios señalaron que mejora el pronóstico de los pacientes. Otro estudio demostró que el camostat impide la entrada del coronavirus a las células, sin embargo aún no existe suficiente información ni ensayos clínicos que sustenten esta teoría.

La cloroquina e hidroxiclороquina son otras opciones que interfieren con la entrada del virus, las cuales son usadas en la prevención y tratamiento de malaria y de enfermedades autoinmunes. Actúan mediante la inhibición de la glicosilación

de los receptores celulares bloqueando su unión con el virus, así como incrementando el PH endosomal e inhibiendo la fusión de la membrana,^{25,26} sin embargo aún no existen pruebas ni evidencia científica suficiente para demostrar su eficacia, y en junio del 2020 la FDA emitió un comunicado advirtiendo los efectos adversos observados en los ensayos clínicos, por lo que restringió su uso en la infección por SARS-COV-2.

El remdesivir, favilavir, lopinavir y ritonavir son inhibidores de la replicación viral, pero al igual que los medicamentos antes mencionados, aún continúan en fase III de ensayos clínicos. El estudio RECOVERY en donde se incluyeron 1596 pacientes, demostró que el tratamiento con lopinavir y ritonavir no presentaban un beneficio en infección por COVID-19, pero continúa siendo tema de debate en las investigaciones actuales.

Los agentes inmunomoduladores como el tocilizumab y el sarilumab (anticuerpos contra receptores específicos de IL-6) pretenden disminuir la respuesta inmunológica que provoca el SARS-CoV2, pero al igual que los medicamentos previamente mencionados, no mostraron ser eficaces contra el coronavirus. En cambio, la dexametasona fue evaluada en pacientes hospitalizados por COVID-19 para modular la inflamación a través de sus efectos inmunosupresores y el estudio RECOVERY concluyó que reduce la mortalidad en aquellos que se encuentra con infección por SARS-CoV-2 bajo ventilación mecánica.

El plasma fue otro tratamiento estudiado en múltiples ensayos, pero cuenta con diversos efectos adversos y tampoco mostró reducir la mortalidad en COVID-19.¹⁰ Debido a todo lo antes mencionado, el SIRA y la falla respiratoria hipoxémica deben de ser manejados con soporte ventilatorio en la UCI. El uso de dispositivos de alto flujo ha incrementado en los últimos años, ya que algunos estudios comentan que disminuyen el riesgo de intubación endotraqueal; sin embargo, se deben valorar los riesgos vs. beneficios que ofrece, ya que su uso puede aumentar el riesgo de daño pulmonar por volúmenes tidales elevados, aunque aún no existen pruebas suficientes para comprobarlo, así como aumento de aerosoles y mayor riesgo para los cuidadores.

El uso de ventilación mecánica no invasiva con dispositivos de presión positiva también se ha estudiado, pero esta modalidad aún no se ha establecido como una opción adecuada para pacientes con SIRA.

La decisión de intubación recae en el médico tratante acorde a la clínica del paciente, y aunque aún es controversial este tema, existen especificaciones que ayudan a tomar la decisión del inicio de ventilación mecánica invasiva: aumento de trabajo respiratorio, agitación y/o estado mental alterado, hipoxemia persistente a pesar del uso de oxígeno suplementario.

En el caso de COVID-19, se debe usar un circuito cerrado para disminuir el riesgo de la transmisión y de la propagación de aerosoles, lo cual se ha asociado a un decremento de la mortalidad con la ventilación invasiva temprana. En cuanto a los parámetros a establecer, se ha demostrado beneficio con la modalidad asisto-control por volumen, con volúmenes tidales bajos calculados a 4-8 cc/kg de peso predicho, frecuencia respiratoria menor a 35 respiraciones por minuto, PEEP de 8-12 cmH₂O, y siempre como objetivo mantener una presión plateau menor de 30 cmH₂O, una driving pressure menor a 15 cmH₂O, pH arterial mayor a 7.25, y saturación mayor a 88%; sin embargo, es importante recordar que debemos individualizar el tratamiento acorde a las necesidades del paciente y hacer ajustes para evitar barotrauma o cualquier lesión pulmonar.

La pronación está altamente recomendada en pacientes con SIRA severo y se recomienda en pacientes con COVID-19, ya que mejoran el reclutamiento alveolar, aumentan la relación V/Q, y disminuyen la resistencia vascular pulmonar. El paciente debe permanecer al menos 12 horas o inclusive más de 24 horas hasta alcanzar un aumento en la PAFI de 150-200, driving pressure menor a 15 cmH₂O, y disminución de la PEEP.^{9,10}

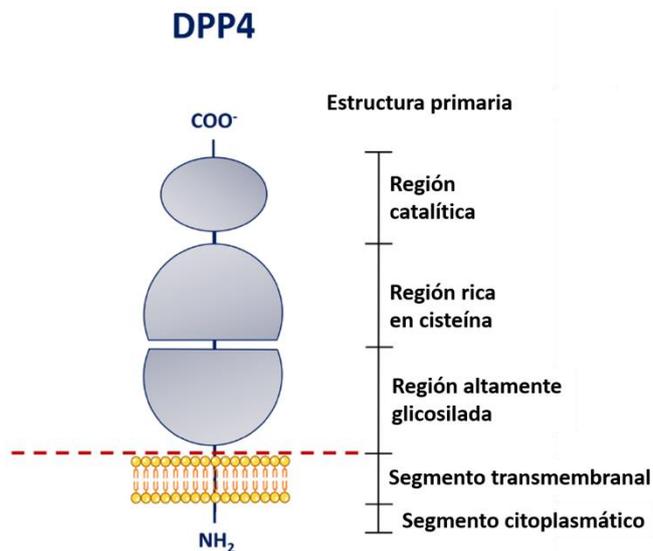
VACUNA

La vacunación es el método más efectivo para prevención a largo plazo contra el SARS-COV-2. Actualmente se encuentran en desarrollo muchos prototipos, los cuales incluyen vectores recombinantes, ADR, mRNA en nanopartículas lipídicas, virus inactivos y/o atenuados y subunidades de proteínas y hasta octubre del 2020 se encontraban 174 candidatos de vacunas y 51 ensayos clínicos en humanos.¹⁰

BIOMARCADORES CON POTENCIAL INTERVENCIÓN EN SARS-COV2: DPP4

La dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) fue descrita por primera vez en 1998 como una glicoproteína de 110 kDa, que se expresa en la membrana de un gran número de células (epitelial, endotelial, estromal, inmunológicas y células madre). Tiene también una forma soluble (sCD26/DPP-4) que se encuentra inmersa en una matriz ubicada en la circulación y en diversos compartimentos.²⁰ Su isoforma en la membrana celular se conoce como CD26, la cual está conformada por 766 aminoácidos, de los cuales la mayoría es extracelular. Además, se ha evidenciado como un potente co-estimulador de células T activadas y con gran participación en las principales vías de señalización inflamatorias.²¹

Imagen no. 1 Estructura primaria de la proteína Dipeptidil-Peptidasa 4



Tomado de Röhrborn D. DPP4 in diabetes. Front Immunol [Internet]. 2015 [citado 15 de junio de 2019];6. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00386/abstract>

Tabla 4 DPP-4, tejidos donde se ubica y actividad.

Tejido	Ubicación	Actividad de DPP-4
Vasos sanguíneos	Venas, lecho capilar y endotelio de las vénulas	
Pulmón, miocardio, músculo estriado	Capilares, células alveolares.	Representa casi el total de la actividad en el tejido
Bazo y páncreas	Capilares Linfocitos T Células epiteliales y ducto pancreático	Representa casi el total de la actividad. Resto de la actividad en el tejido. Proteína soluble de las células α -pancreáticas.
Riñón, intestino e hígado.	Células epiteliales Túbulo proximal e íleon	Pequeña parte de la actividad en el tejido. Actividad fuertemente expresada.
Cerebro del Adulto	Endotelio de la barrera hematoencefálica y células ependimarias. Células de Schwann de las neuronas periféricas.	Actividad fuertemente expresada.
Glándulas	Células epiteliales de: G. salivales, adrenales, sudoríparas, prostáticas y lacrimales	Actividad positiva.

Esta exopeptidasa es selectiva para de una gran variedad de sustratos, factores de crecimiento, neuropéptidos y citoquinas. Se ha evidenciado que su regulación puede verse alterada en diversas patologías que involucran alteraciones infecciosas, inflamatorias, cáncer, obesidad, diabetes, asma y patologías abdominales entre otras.^{21,22} Debido a que se ha evidenciado en modelos in vitro o en modelos animales que al bloquear DPP-4, se modulan diferentes vías de

señalización, surgiendo el interés de investigar este modulador en otras patologías o proceso inflamatorios que involucren la vía linfocítica como sería el caso del SARS-CoV-2.²³ Además, durante el brote de MERS-CoV2 en 2013, se reconoció que la proteína receptora funcional viral fue el receptor tisular de DPP-4, y se menciona probable interacción con el receptor ECA2 para COVID-19, a través de activación de una proteína S de membrana.²⁴

JUSTIFICACION

En noviembre del 2019 se presentó un cambio radical en todo el mundo por el descubrimiento de un nuevo virus que marcó la historia de la humanidad como la conocemos hasta ahora. Desde el inicio de la pandemia, se han realizado miles de estudios para esclarecer la fisiopatología del coronavirus SARS-COV2 que ha causado la muerte de millones de personas a nivel mundial, así como diversos métodos para identificar de manera clara y precisa el diagnóstico confirmatorio; pero a pesar del esfuerzo de múltiples instituciones y laboratorios, aún no se cuenta con la cura de esta enfermedad.

Existen pruebas de laboratorio, como la PCR y la medición de inmunoglobulinas, que nos ayudan a realizar el diagnóstico del SARS-COV2. Adicionalmente se han realizado millones de estudios en diversos reactivos para poder estadificar con mayor precisión el pronóstico de los pacientes infectados con coronavirus; sin embargo, continúa siendo un reto el determinar la severidad o la mortalidad de la misma de manera precisa con parámetros bioquímicos y clínicos que nos ayuden a guiar de manera temprana el tratamiento brindado en los centros de salud.

El presente estudio pretende determinar los niveles de DPP4 séricos en pacientes con sospecha o confirmación de neumonía por SARS-COV2, debido que actualmente se está viviendo una pandemia por este virus y afecta a todas las edades, clases sociales y género, por lo que es importante saber cómo se comporta esta patología en los pacientes adultos que ingresan a nuestra unidad hospitalaria, y por lo tanto, utilizarlo en un futuro como un biomarcador, ya sea diagnóstico o pronóstico para identificar de una manera más rápida la severidad de la neumonía y su posible desenlace.

Se han realizado infinidad de estudios sobre la función de esta enzima y sus aplicaciones en la diabetes mellitus, la respuesta autoinmune y en oncología; sin embargo, no se han realizado investigaciones sobre la relación que existe entre la DPP4 y la neumonía, por lo tanto, podría ser el inicio o el parteaguas de nuevos estudios sobre su función o su aplicación en enfermedades frecuentes (tales como la neumonía) dentro de los servicios de urgencias o en pacientes hospitalizados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Este estudio es factible ya que contamos en nuestro centro hospitalario con personal médico capacitado para identificar a los pacientes con este padecimiento, además de contar con el servicio de laboratorio disponible las 24 horas del día para llevar a cabo las pruebas de laboratorios solicitadas, así mismo contamos con la población derechohabiente suficiente para la recolección de la muestra de dicho estudio.

Este protocolo es importante porque no existen estudios previos donde se evalué la relación entre esta proteína (DPP-4) con la neumonía por SARS-COV2, con lo cual, de demostrarse una relación significativa, se podrá identificar de manera oportuna al paciente grave y con ello implementar un tratamiento adecuado y óptimo sobre nuestros derechohabientes, mejorando su pronóstico.

El presente estudio es ético ya que se tomará una gasometría, así como laboratorios los cuales son parte de su protocolo de estudio para su patología, otros datos generales se obtendrán del expediente clínico.

Este protocolo es relevante ya que al determinar la relación existente entre esta proteína DPP-4 con la neumonía por SARS-COV 2 podremos además establecer un método diagnóstico fácil, sencillo, que nos ayude a establecer la evolución médica de nuestro paciente.

Además es factible ya que contamos con un aumento en la incidencia de neumonías por SARS-COV2 por la pandemia que actualmente se vive, así mismo se cuenta con las instalaciones específicas y áreas delimitadas para la atención de este tipo de pacientes, al médico se le proporciona diariamente un equipo de protección necesario, por lo cual se tiene el número de pacientes e insumos necesarios para la realización de este estudio.

Por todo lo anterior, es que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la asociación entre los niveles séricos de DPP4 en pacientes adultos sospechosos o confirmados de neumonía por SARS-COV2 ingresados en el servicio de Urgencias HGZ 01 SLP?

HIPÓTESIS

Los niveles séricos de DPP4 se encuentran fuertemente asociados a la neumonía por SARS-COV2 en los pacientes adultos ingresados en el servicio de Urgencias HGZ 01 SLP.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Establecer la asociación de los niveles séricos de la DPP4 en los pacientes con neumonía por SARS-COV2 en adultos hospitalizados en el servicio de urgencias.

OBJETIVOS PRINCIPALES

- Determinar la relación de los niveles de DPP4 en pacientes con neumonía por SARS COV 2 de acuerdo con el género.
- Determinar la relación de los niveles de DPP4 en pacientes con neumonía por SARS COV 2 de acuerdo a la edad.
- Establecer la relación de los niveles de DPP4 en pacientes con neumonía por SARS COV 2 de acuerdo con las comorbilidades.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar cuáles son las comorbilidades mayormente asociadas a pacientes con neumonía por SARS-COV2.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal analítico.

LUGAR DE REALIZACIÓN

- Hospital General de Zona/Medicina Familiar Núm. 1, del Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí.
- Laboratorio de Investigación Traslacional en Farmacología, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, MÉTODO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Tipo de estudio: se trata de un estudio transversal analítico en donde se evaluará el nivel sérico de DPP4 en pacientes con sospecha o confirmación de neumonía por SARS-CoV- 2 ingresados en el servicio de urgencias del HGZ 1.

Universo de trabajo: estará formada de pacientes adultos con sospecha o confirmación de neumonía por SARS-CoV- 2 ingresados en el servicio de urgencias del HGZ 1.

Población de estudio: estará formada de pacientes adultos que acuden al servicio de urgencias del Hospital General de Zona Número 1 IMSS, San Luis Potosí, San Luis Potosí, dentro de un periodo de 4 meses comprendido de marzo del 2021 a junio del 2021.

TIPO DE MUESTREO.

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

El servicio de urgencias del HGZ 1 ha recibido en los últimos 6 meses del 2020, 300 con diagnóstico de neumonía. Se calculará utilizando la fórmula para muestras finitas, con un 95% de nivel de confianza y un margen de error del 5%; dicho análisis otorga que la muestra representativa es de **169** pacientes; sin

embargo, por motivos del laboratorio (económicos, cantidad de reactivos disponibles), sólo se procesarán 30 muestras.

El cálculo de la muestra se hizo mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p(1-p)}{(N-1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1-P)}$$

En donde:

n: tamaño de la muestra que se calculará

N: tamaño de la población (300)

Z: nivel de confianza deseado (95% =1.96)

e: margen de error máximo permitido (5%)

p: proporción de que se espera encontrar

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p(1-p)}{(N-1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1-P)} = \frac{(300)(1.96)^2 (50) (1-50)}{(300-1)(5)^2 + 1.96^2 (50)(1-50)}$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con sospecha o confirmación de neumonía por SARS-CoV2 que ingresen a urgencias del HGZ 1.
- Edad: igual o mayor a 18 años.
- Cualquier sexo.
- Firma del consentimiento informado por el paciente o representante legal.

Criterios de no inclusión

- Pacientes que no cumplan con definición operacional de sospecha o diagnóstico de infección por SARS-COV 2.
- Pacientes que no cuenten con estudios de laboratorio inicial.

Criterios de eliminación

- Solicitud de salida por el paciente.

- Pacientes con los que no se cuente con el remanente de suero en el laboratorio para enviar a realizar niveles de DPP4.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 5 Operacionalización de variables

Dependiente					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
DPP 4	Glucoproteína de 766 aminoácidos transmembrana también conocida como adenosina desaminasa o CD26	Nivel de DPP4 reportado en el análisis de plasma	0 - infinito	µg/ml	Continua
Independiente					
Variable	Definición	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Neumonía por SARS-COV2	Proceso viral por virus de SARS-COV 2 en parénquima pulmonar	1 síntoma principal (fiebre mayor o igual a 38° C, tos seca, disnea, cefalea) + 1 síntoma secundario (odinofagia, mialgias, artralgias, dolor torácico, escalofríos, rinorrea, conjuntivitis, anosmia o disgeusia) con imagen compatible con neumonía en estudio de gabinete (TC de tórax/radiografía de tórax), y/o PCR positiva para SARS-COV 2 al momento de ingreso a urgencias	Positivo	N/A	Cualitativa
Variables de Control (confusoras)					
Variable	Definición	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad	Tiempo	Años cumplidos por	> 0 = 18	Años	Continua

	cronológico en años de vida	el paciente al ingreso a urgencias			
Género	Conjunto de características anatómicas, fisiológicas, genéticas sociales que diferencian al ser humano en masculino y femenino	Sexo biológico del paciente	1 = mujer 2 = hombre	N/A	Dicótoma
Comorbilidades	Dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona además de la enfermedad primaria	Antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas	0=ninguna 1=diabetes mellitus tipo 2 2= hipertensión esencial 3= enfermedad renal crónica 4= obesidad 5= dislipidemias 6= otras	N/A	Politómica

PLAN DE TRABAJO (PROCEDIMIENTO)

1. Estrategia de búsqueda de la información.
2. Elaboración del anteproyecto de investigación.
3. Presentación del anteproyecto de investigación ante el núcleo básico de profesores de medicina de urgencias.
4. Una vez aprobado se presentará el protocolo al Comité de Ética en Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.
5. Una vez aprobado el protocolo por el Comité de Ética en Investigación se procederá a recabar la muestra.
6. Se reclutarán los pacientes con diagnóstico de neumonía que cumplan con los criterios de selección, a quienes se informará sobre el estudio y posterior a aclarar sus dudas se solicitará su autorización a participar mediante firma de la Carta de Consentimiento Informado.
7. Se llenará la hoja de datos diseñada exprofeso que incluye datos clínicos.
8. Se recolectarán los sobrantes de las muestras de laboratorio solicitados (tubo rojo y tubo morado) por el medico a su cargo.
9. En el laboratorio clínico del Instituto Mexicano del Seguro Social se separará el suero y se congelará hasta su utilización.
10. Las muestras serán transportadas en hielera térmica manteniendo temperatura constante de 2 a 4 grados centígrados, para su almacenamiento en el Laboratorio de Investigación Traslacional en Farmacología de la Facultad de Medicina de la UASLP.
11. En el laboratorio Investigación Traslacional en Farmacología, se procesarán las muestras de DPP 4.
12. Los datos de vaciaran en una hoja en Excel para su análisis en el programa estadístico R ver 3.2.4.
13. Se generará reporte.
14. Se divulgarán resultados en foros y congresos, así como se someterá a escrutinio de revista médica para publicación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará análisis descriptivos de las variables, analizando la distribución por prueba T de Student o la prueba de Wilcoxon. Las de distribución normal se presentarán como media y desviación estándar, o como mediana y rangos intercuartílicos cuando sea no normal. Las variables dicotómicas y/o categóricas se describirán como frecuencias y porcentajes.

El análisis estadístico inferencial será realizado a partir del modelo de regresión logística, calculando los Odds Ratios necesario en el análisis. Se tomará como valor de p significativo <0.05 . Todos los análisis estadísticos serán realizados en R ver. 1.4.111.

Control de calidad en las mediciones (Concordancia).

El control de calidad del parámetro valorado mediante técnica de ELISA (DPP-4), se analizarán 30 muestras por duplicado de las cuales se determinará el coeficiente de correlación intraclase, con sus respectivos límites de confianza (Shrout y Fleiss, 1979).

ASPECTOS ÉTICOS

Según la declaración de Helsinki, el presente estudio consideró las recomendaciones para la investigación biomédica en seres humanos, la cual se adaptó en la 18a Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki en 1964. Conforme a la norma oficial de investigación, se sujetó a su reglamentación ética y se respetó la confidencialidad de los datos asentados en el protocolo. El estudio representa **SIN RIESGO** para los pacientes, ya que la información se obtendrá de los expedientes médicos y sobrantes de muestras de laboratorio. Los investigadores no realizarán procedimiento alguno a los pacientes.

Este trabajo se apega a lo establecido en la Ley General de Salud, en su TITULO QUINTO, CAPITULO ÚNICO, Art 100.²⁹ Este protocolo de investigación se desarrollará conforme a lo siguiente;

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

V. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

El protocolo de investigación será revisado por el Comité de Ética en Investigación local para su autorización y validación previa.

Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos en el presente estudio, los cuales serán utilizados exclusivamente para este protocolo.

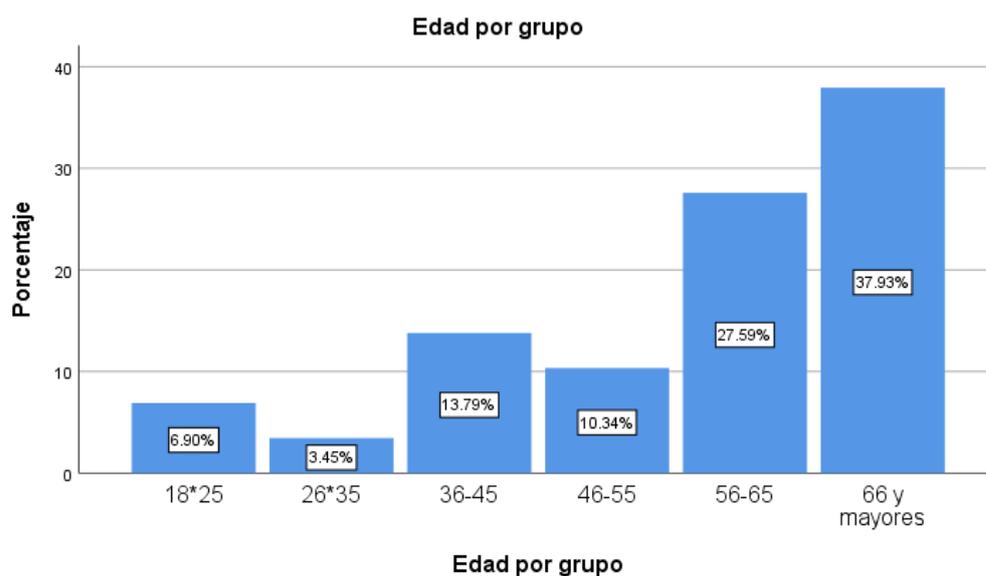
RESULTADOS

Se recaba un total de 30 pacientes en el periodo de estudio, de los cuales 15 son mujeres y 15 hombres (Tabla 6). De estos pacientes se obtuvo un valor de p de 0.42 por CHI-2.

SEXO	N-COVID-19 (n=31)	P
Mujer	15 (50)	P=0.42
Hombre	15 (50)	

Tabla 6 Muestra de pacientes por sexo

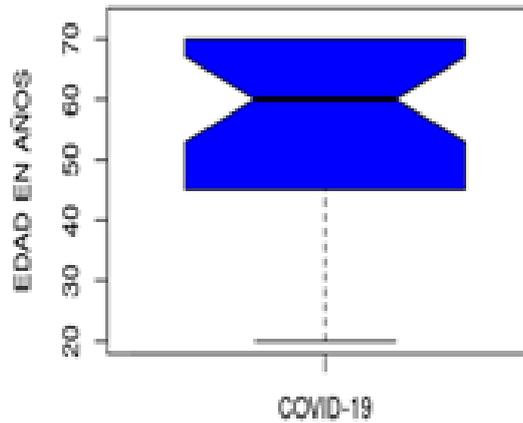
Se realizaron grupos de edades de 18-25 años (2), de 26-35 años (1), de 36-45 años (5), de 46-55 años (3), de 56-65 años (8) y de 66 años y mayores (11) en la Gráfica 1 se muestran los porcentajes Con base a lo observado en el diagrama de cajas y bigotes (Gráfica 2), los pacientes con Neumonía por COVID-19, se encuentra una media de edad de 55.8, con un mínimo de 20 y máximo de 70 años, y una desviación estándar de 15.2 como se observa en la Gráfica 1 y en la Tabla 7.



Gráfica 1 Distribución de la muestra por grupos de edad

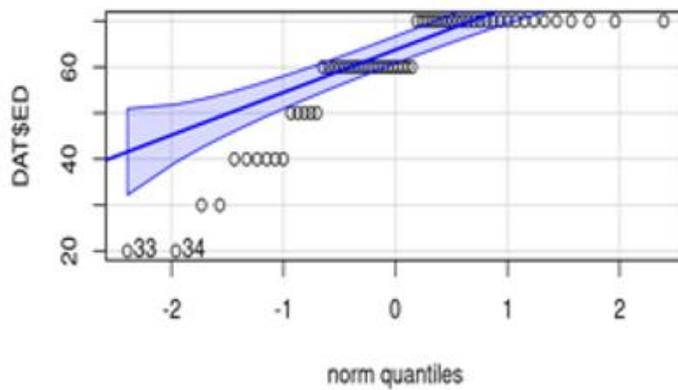
EDAD	N-COVID-19 (n=30)	P
Mean (SD)	55.8 (15.2)	0.07187
Median [Min, Max]	60.0 [20.0, 70.0]	

Tabla 7 Media y Mediana de edades



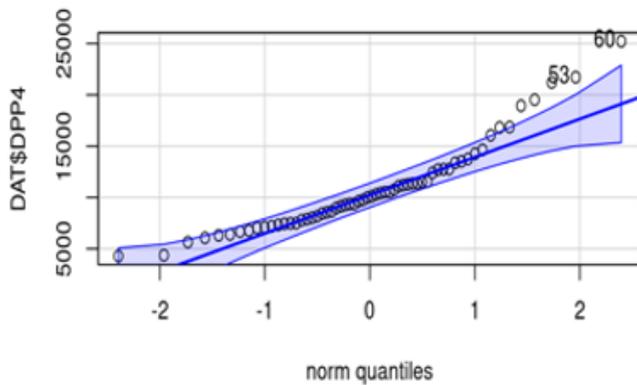
Gráfica 2 Edad en años

Se realiza prueba de Shapiro-Wilk, obteniendo una $p=4.43$ y una $p=0.0002$ para las variables de Edad y DPP4, como se muestra en la Gráfica 3 y Gráfica 4 respectivamente. Por lo que edad se considera normal y DPP4 no normal.



p=4.43

Gráfica 3 Distribución de edad



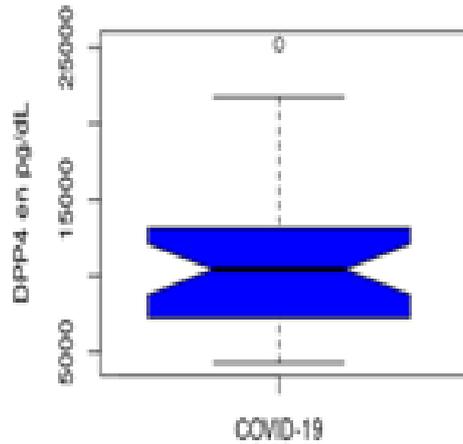
p=0.00022

Gráfica 4 Distribución de DPP4

Durante el estudio se realizó la asociación de los niveles de DPP4 en pacientes con neumonía por SARS-CoV 2 ingresados en el área de urgencias, encontrando una media de niveles de DPP4 de 11,200 pg/dL, con una distribución normal con base al resultado de T de Student, así como una $p=0.9883$, como se observa en la Tabla 7 y en la Gráfica 5. Como se puede apreciar, hubo pacientes con niveles muy elevados, hasta más de 20 mil pg/dL, indicado una intensa actividad inflamatoria.

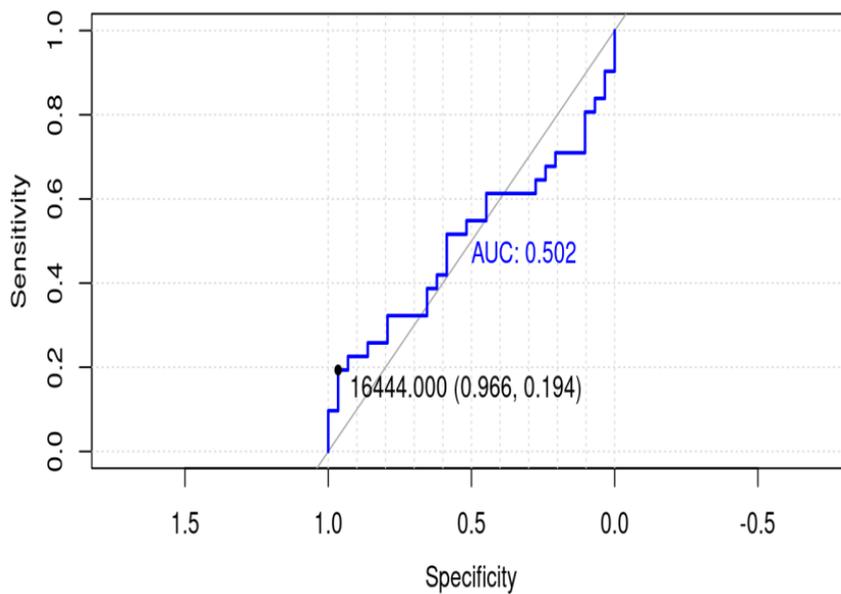
DPP4	N-COVID-19 (n=30)	P
Mean (SD)	11200 (5270)	0.9883

Tabla 8 Asociación niveles DPP4 en pacientes con neumonía por SARS-CoV 2



Gráfica 5 Asociación niveles DPP4 en pacientes sospechosos de neumonía por SARS-CoV 2

Se analizó de forma exploratoria la sensibilidad y especificidad de DPP4 para el diagnóstico de neumonía en pacientes con SARS-COV-2, observando que aún son bajas e inespecíficas (0.5156 y 0.4815 respectivamente), con un área bajo la curva de 0.502, como se demuestra en la Gráfica 6. Este nos ayudó a establecer el punto de cohorte en 14000 pg/dL, para comparar los grupos.

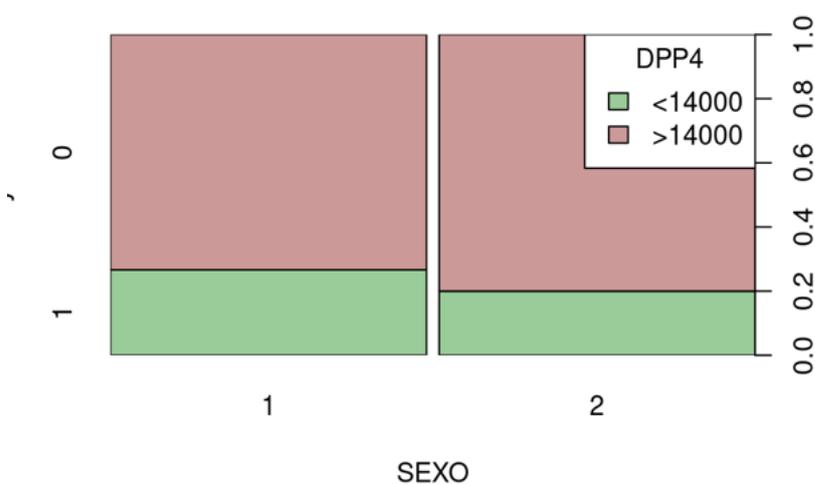


Gráfica 6 Sensibilidad y Especificidad de DPP4 para diagnóstico de neumonía por SARS COV 2

Con base a la relación de niveles de DPP4 y sexo, del total de 30 participantes, se encontró un 50% y 50% de mujeres y hombres respectivamente, siendo 11 (47.8%) pacientes mujeres y 12 (52.2%) pacientes hombres que obtuvieron niveles <14000 pg/dL de DPP4. En el caso de niveles >14000 pg/dL DPP4, se obtuvieron 4 (57.1%) individuos mujeres y 3 (42.9%) para hombres, como se muestra en la Tabla 9 y en la Gráfica 7.

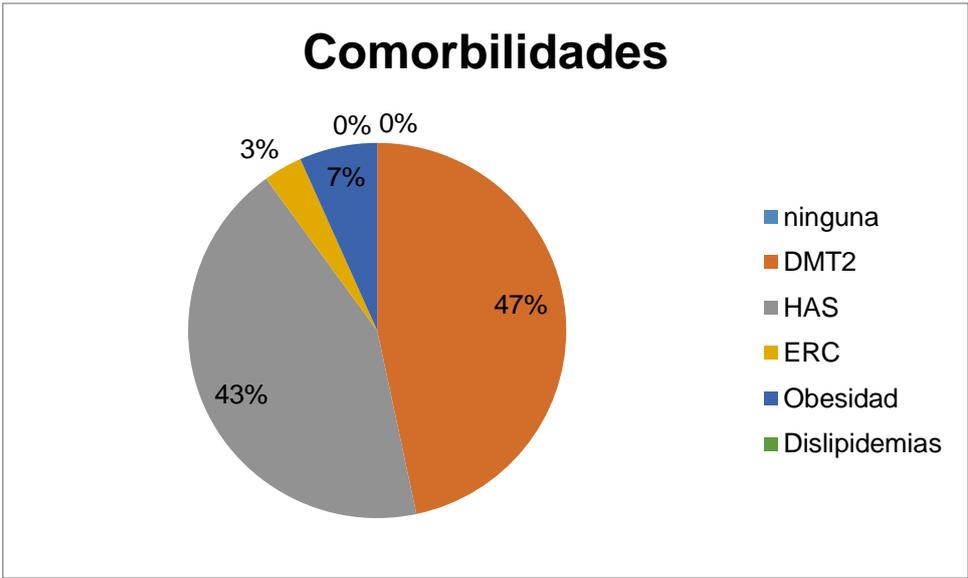
SEXO	<14000 pg/dL DPP4 (n=23)	>14000 pg/dL DPP4 (n=7)	Overall (N=30)
Mujer	11 (47.8%)	4 (57.1%)	15 (50.0%)
Hombre	12 (52.2%)	3 (42.9%)	15 (50.0%)

Tabla 9 Asociación de niveles DPP4 por sexo



Gráfica 7 Asociación de niveles DPP4 por sexo

De nuestra muestra, con relación a las comorbilidades, se encontró que el 0% (n=0) padecían ninguna comorbilidad asociada; el 47% (n=14) padecen diabetes mellitus tipo 2 siendo la comorbilidad más frecuente; el 43% (n=13) tenían hipertensión arterial sistémica; el 3% (n=1) padecía enfermedad renal crónica; el 7% (n=2) tenía obesidad, y 0% (n=0) se asoció a dislipidemia. La grafica 8 muestra los porcentajes de las comorbilidades.



Gráfica 8 Porcentaje de comorbilidades asociadas a pacientes con neumonía por SARS CoV 2

DISCUSIÓN

El objetivo de nuestro estudio fue establecer la asociación de los niveles séricos de la DPP4 en pacientes con neumonía por SARS-COV2 en adultos hospitalizados en el servicio de urgencias del HGZ 1.

La neumonía por COVID-19 es una infección aguda causada por un nuevo virus nombrado SARS-CoV 2, el cual es capaz de provocar un nivel desregulado de citoquinas proinflamatorias y como consecuencia, síndrome de distrés respiratorio agudo con alta mortalidad. En 2019 se reportó el primer caso en Wuhan, China y posteriormente se extendió al resto del mundo originando una pandemia que ha causado más 60 millones de casos acumulados y aproximadamente 1 millón y medio de defunciones a nivel mundial hasta en la actualidad.⁵ El diagnóstico definitivo se realiza a través de la RT-qPCR, sin embargo se siguen efectuando múltiples estudios para obtener marcadores de inflamación de fácil acceso que nos orienten al diagnóstico y al tratamiento, como es el caso de la DPP4.⁷

En nuestro estudio se documentó un total de 30 casos de pacientes con neumonía por SARS-CoV 2. De estos pacientes, 28 fueron sospechosos acorde a los lineamientos clínicos establecidos por la Secretaría de Salud. Los dos restantes obtuvieron prueba positiva desde que se ingresaron al estudio.

Se realiza la prueba de Shapiro-Wilk obteniendo una $p=0.00027$ para la variable DPP4.

De nuestras muestras recabadas, se obtuvieron 15 pacientes hombres y 15 pacientes mujeres, de los cuales se obtuvo un valor de $p=0.42$ por CHI 2.

Al ser el COVID 19 una enfermedad reciente, no se encontró en la revisión de la literatura un estudio similar al nuestro, por lo que se mencionan algunos de los estudios relacionados con el marcador DPP4.

En 2008, Goscinski M. y cols. realizó un estudio retrospectivo en el Centro Médico Rickshospitalet-Rediumhospitalet en la división de oncología en Noruega en pacientes con adenocarcinoma en células esofágicas con el Título "Expresión de Dipeptidil peptidasa IV en células cancerígenas y estromales de carcinoma

esofágico adenocarcinomas y líneas celulares de células escamosas”, en donde se evaluó tejido de 159 pacientes utilizando inmunohistoquímica y Western-blot en el periodo de enero de 1987 a noviembre de 2002. Se encontró que un nivel elevado de DPP4 se expresaba en células con adenocarcinoma y carcinoma esofágico comparado con tejido epitelial normal con una $p < 0.01$, así como una sobreexpresión de DPP4 en pacientes con metástasis distal con una $p = 0.01$. No se encontró una correlación entre los niveles de DPP4 y la sobrevida.³⁰

Por otra parte, Inn K.S. en 2018 realizó un estudio en el Hospital Nacional Universitario en Chungnam en pacientes con MERS, con el título “Reducción de los niveles plasmáticos de dipeptidil peptidasa 4 soluble en pacientes infectados con coronavirus MERS”, donde se evaluaron las muestras plasmáticas y de esputo de los pacientes comparado con controles sanos por medio de ELISA. Se dividieron las muestras en 4 grupos acorde a la severidad, en donde el grupo 1 sólo presentaba síntomas leves, y el 4 neumonía severa. Los niveles solubles de DPP4 de los pacientes infectados fue significativamente menor que en los controles sanos ($p < 0.001$), sin embargo no se encontró diferencias estadísticas de los niveles plasmáticos entre grupos por severidad.³¹

Los resultados de los autores antes mencionados no apoyan los hallazgos de nuestra investigación. Se ha visto una relación directa de los niveles de DPP4 en múltiples patologías inflamatorias, en las que se incluyen patologías oncológicas y respiratorias. Goscinski (2008) comenta en su estudio que existe una sobreexpresión de DPP4 en pacientes con cáncer esofágico, mientras que Inn (2018) reporta en su artículo que los niveles plasmáticos de DPP4 o CD26 se encuentran disminuidos en pacientes con MERS. En ambos estudios existe una relación, ya sea directa o inversamente proporcional a los pacientes con comorbilidades, a diferencia de nuestro estudio que no mostró relación de los niveles de DPP4 en pacientes con SARS-CoV 2; sin embargo, en nuestro estudio no se incluyeron controles de pacientes sanos y pacientes con comorbilidades a diferencia de los realizados por Goscinski e Inn. Cabe recalcar que Goscinski basó sus resultados en la expresión del receptor DPPV en el tejido cancerígeno, a diferencia del estudio hecho por Inn y el nuestro, el cual se midió la actividad de DPPV plasmática.

En nuestro protocolo de estudio no se encontró relación de los niveles de DPP4 en pacientes con neumonía por SARS-COV 2 y la edad. Del total de casos, se encontró un promedio de edad de entre 60-70 años, con una $p=0.07$.

Pérez F. realizó en 2018 un estudio de casos y controles en donde analizaban las diferencias entre los niveles plasmáticos de GLP-1 y DPP4 en ambos géneros con síndrome metabólico (SM) y pacientes sanos. Se incluyeron 25 pacientes sanos, y 21 pacientes con síndrome metabólico, y se encontró que la actividad de DPP4 se encontraba más elevada en mujeres sanas comparado con hombres sanos; sin embargo, no se encontró diferencias de género en los grupos con SM. A pesar de que la actividad de DPP4 es menor en SM en comparación con los controles, sólo el género femenino con síndrome metabólico mostró significancia estadística con $p<0.01$.³²

El estudio realizado por Pérez (2018) apoya los resultados reportados en nuestra investigación, ya que en ambos no se encontraron diferencias entre géneros.

También en nuestra investigación se observó que la comorbilidad mayormente asociada a pacientes con infección por SARS-CoV2 fue la diabetes mellitus tipo 2, con 14 casos del total.

Ejaz H. y colaboradores realizaron una revisión en 2020 en Sudáfrica titulada "COVID-19 y comorbilidades: impacto deletéreo en pacientes infectados" en donde se estudiaba la mortalidad y la frecuencia de las comorbilidades (diabetes, hipertensión, obesidad, EPOC, ERC, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática, neoplasias) en COVID-19 en China, Italia y E.U.A. En este estudio se graficaron los resultados concluyendo que del 11% al 58% de los pacientes infectados con SARS-CoV 2 padecían diabetes, siendo ésta la comorbilidad con mayor porcentaje junto con neoplasias.³³

Este estudio apoya nuestra investigación, debido a que el resultado que obtuvimos fue similar al reportado por Ejasz (2020), con un porcentaje del 47% de pacientes infectados por COVID-19 con diabetes mellitus tipo 2. En nuestro estudio no se incluyó cáncer como comorbilidad ni tampoco se estudió la tasa de mortalidad.

LIMITACIONES Y NUEVAS PERSPECTIVAS

La principal limitación de nuestro estudio fue el tamaño de muestra, considerando que una cantidad mayor de pacientes pudieran llevar a una asociación que buscábamos. Por otra parte, no se compararon los niveles de DPP4 de pacientes con COVID-19 con un grupo control (sano).

Derivado de nuestro estudio se podría realizar un estudio con un tamaño de muestra mayor así como con diseño de grupos y controles si se tratara de buscar asociación significativa.

CONCLUSIONES

El nuevo coronavirus SARS-COV-2 no muestra una asociación con los niveles de DPP4, por lo que concluimos que para este virus no sería adecuado realizar niveles de este marcador en forma rutinaria en los pacientes con COVID-19 a diferencia de otras patologías incluso virales, donde si hay una asociación significativa.

CAPITAL HUMANO Y RECURSOS MATERIALES

Capital humano

- Investigador principal MC Víctor Manuel Quintero Rivera, PhD
Úrsula Fabiola Medina Moreno, PhD
Dra. Metztlí Renata Martínez Vázquez

7.1. Recursos económicos

- La investigación será financiada por el Fondo de Apoyo de Investigación (FAI), de la UASLP a través del convenio C19-FAI-05-57.57
 - Cotización de kit para la determinación de DPP4, el cual permite realizar 1440 determinaciones:

 CTR SCIENTIFIC EMPRESA 100% MEXICANA	COTIZACIÓN Control Técnico y Representaciones, S.A. de C.V. Av. Lincoln No. 3410 Pte., Col. Mitras Norte Monterrey, Nuevo León C.P. 64320 R.F.C. CTR831122N85 Tel: +52(81) 8158-0600 Correo: ctrscientific@ctr.com.mx www.ctr.com.mx		<table border="1"> <tr><td>FOLIO</td></tr> <tr><td>CO041757</td></tr> <tr><td>FECHA</td></tr> <tr><td>21/mar/2019</td></tr> </table>		FOLIO	CO041757	FECHA	21/mar/2019															
	FOLIO																						
CO041757																							
FECHA																							
21/mar/2019																							
<table border="1"> <tr><td>Cliente:</td></tr> <tr><td>UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI ALVARO OBREGON NO.64 COL. CENTRO SAN LUIS POTOSI SAN LUIS POTOSI MEXICO C.P. 78000 Telefono: 01-444-8262362 RFC: UAS230110SUB</td></tr> <tr><td>Atención a: URSULA FABIOLA MEDINA MORENO Correo:</td></tr> <tr><td>Departamento: Proyecto: O.C. COT/MARZO 633</td></tr> </table>	Cliente:	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI ALVARO OBREGON NO.64 COL. CENTRO SAN LUIS POTOSI SAN LUIS POTOSI MEXICO C.P. 78000 Telefono: 01-444-8262362 RFC: UAS230110SUB	Atención a: URSULA FABIOLA MEDINA MORENO Correo:	Departamento: Proyecto: O.C. COT/MARZO 633	<table border="1"> <tr><td>Moneda:</td><td>PESOS</td></tr> <tr><td>Tiempo de entrega:</td><td>--</td></tr> <tr><td>Cond. de Pago:</td><td>Credito 30 días</td></tr> <tr><td>Vig. de Cotización:</td><td>19/abr/2019</td></tr> <tr><td>L.A.B.:</td><td>UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI ALVARO OBREGON 64 Col. COL. CENTRO SAN LUIS POTOSI SAN LUIS POTOSI 78000</td></tr> </table>			Moneda:	PESOS	Tiempo de entrega:	--	Cond. de Pago:	Credito 30 días	Vig. de Cotización:	19/abr/2019	L.A.B.:	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI ALVARO OBREGON 64 Col. COL. CENTRO SAN LUIS POTOSI SAN LUIS POTOSI 78000						
Cliente:																							
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI ALVARO OBREGON NO.64 COL. CENTRO SAN LUIS POTOSI SAN LUIS POTOSI MEXICO C.P. 78000 Telefono: 01-444-8262362 RFC: UAS230110SUB																							
Atención a: URSULA FABIOLA MEDINA MORENO Correo:																							
Departamento: Proyecto: O.C. COT/MARZO 633																							
Moneda:	PESOS																						
Tiempo de entrega:	--																						
Cond. de Pago:	Credito 30 días																						
Vig. de Cotización:	19/abr/2019																						
L.A.B.:	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI ALVARO OBREGON 64 Col. COL. CENTRO SAN LUIS POTOSI SAN LUIS POTOSI 78000																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>P</th> <th>CANT.</th> <th>U.M.</th> <th>CODIGO</th> <th>CATALOGO</th> <th>DESCRIPCIÓN</th> <th>\$UNITARIO</th> <th>\$TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1.00</td> <td>EA</td> <td>559492</td> <td>DY1180</td> <td>HUMAN DPPIV/CD26 DUOSET ELISA 1 KIT (FOR 15 PLATES), R&D SYSTEMS DY1180 ** CADUCIDAD MAXIMA DE 5 - 6 MESES **</td> <td>\$ 16,310.40</td> <td>\$ 16,310.40</td> </tr> </tbody> </table>								P	CANT.	U.M.	CODIGO	CATALOGO	DESCRIPCIÓN	\$UNITARIO	\$TOTAL	1	1.00	EA	559492	DY1180	HUMAN DPPIV/CD26 DUOSET ELISA 1 KIT (FOR 15 PLATES), R&D SYSTEMS DY1180 ** CADUCIDAD MAXIMA DE 5 - 6 MESES **	\$ 16,310.40	\$ 16,310.40
P	CANT.	U.M.	CODIGO	CATALOGO	DESCRIPCIÓN	\$UNITARIO	\$TOTAL																
1	1.00	EA	559492	DY1180	HUMAN DPPIV/CD26 DUOSET ELISA 1 KIT (FOR 15 PLATES), R&D SYSTEMS DY1180 ** CADUCIDAD MAXIMA DE 5 - 6 MESES **	\$ 16,310.40	\$ 16,310.40																

- Los recursos económicos pendientes serán cubiertos por el Laboratorio de Investigación Traslacional en Farmacología de la Facultad de Medicina UASLP.

7.2. Recursos materiales

- Computadora MacBook Pro y Dell
- Hojas tamaño carta
- Lapiceros
- Hielera térmica
- Tubos para muestras
- Equipo COBAS e 621
- Equipo COBAS c 501

- Tinta de impresora
- Equipo SYMEX XN 1000 check
- Lector de absorbancias (ELISA) BIOTEK
- Agitador orbital digital SK-O180-S
- Micropipeta multicanal 50 a 3000 UL

BIBLIOGRAFIA

- (1) Aragón R., Vargas I., Miranda M., COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. Rev Mex Pediatr [Internet]. 2019 [Consultado 29 Nov 2020]; 86(6): 213-218. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2019/sp196a.pdf>
- (2) Ruíz A., Jiménez M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Pharm [Internet]. 2020 [Consultado 29 Nov 2020]. 61(2): 63-79. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ars/v61n2/2340-9894-ars-61-02-63.pdf> <http://scielo.isciii.es/pdf/ars/v61n2/2340-9894-ars-61-02-63.pdf>
- (3) Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clinical Immunology [Internet]. 2020 [Consultado 30 Nov 2020]. 215 (2020) Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169933/pdf/main.pdf>
- (4) Wiersinga J, Rhodes A, Cheng A, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronafirus Disease 2019 (COVID-19) A review. JAMA [Internet]. 2020 [Consultado 1 Dic 2020]. 324(8): 782-793. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
- (5) Secretaría de Salud. Informes Epidemiológicos de la situación de COVID 19 en México [Internet]. Diciembre 2020. [Consultado 3 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-epidemiologicos-de-la-situacion-de-covid-19-en-mexico>
- (6) Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. <https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/early/2020/10/06/postgradmedj-2020-138577.full.pdf> Postgrad Med J [Internet]. 2020 [Consultado 3 Dic 2020]. 0: 1-9. Disponible en:
<https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/early/2020/10/06/postgradmedj-2020-138577.full.pdf>
- (7) Azer S. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. New Microbe and New Infect [Internet]. 2020 [Consultado 1 Dic 2020]. 37:100738. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297520300901>
- (8) Gobierno de México. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19 [Internet] Ciudad de México, Septiembre 2020. [Consultado 2 Dic 2020]. Disponible en:
http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf
- (9) Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. *et al.* COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. Intensive Care Med

- [Internet]. 2020 [Consultado 20 Nov 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
- (10) Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature* [Internet] 2020. [Consultado 2 Dic 2020] Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7.pdf?fbclid=IwAR0_xXL8Rsj4FdKghHuSAoXh-96cNwfCZ5LxWJBf7pRNQOh582QpqqkZVHn4
 - (11) McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* [Internet] 2020 [Consultado 20 Nov 2020] 102537. Disponible en: [doi:10.1016/j.autrev.2020.102537](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537)
 - (12) Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* [Internet] 2020. [Consultado 11 Nov 2020]. 8(4):420-422. Disponible en: [doi:10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
 - (13) Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest.* [Internet] 2020.[Consultado 4 Dic 2020] 50(3):e13209. Disponible en: [doi:10.1111/eci.13209](https://doi.org/10.1111/eci.13209)
 - (14) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* [Internet] 2020. [Consultado 11 Nov 2020]. Disponible en: [doi:10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032).
 - (15) Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients [published online ahead of print, 2019 Mar 27]. *Radiology.* 2019;201160. [doi:10.1148/radiol.2020201160](https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160)
 - (16) Neurath MF. Covid-19 and immunomodulation in IBD [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Gut.* 2020;gutjnl-2020-321269. [doi:10.1136/gutjnl-2020-321269](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321269).
 - (17) McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Autoimmun Rev.* 2020;102537. [doi:10.1016/j.autrev.2020.102537](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537)
 - (18) Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30165-1. [doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037).
 - (19) Neurath MF. Covid-19 and immunomodulation in IBD. *Gut* Published Online First: 17 April 2020. [doi: 10.1136/gutjnl-2020-321269](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321269)

- (20) Morimoto C, Schlossman SF. The structure and function of CD26 in the T-cell immune response. *Immunol Rev.* 1998;161:55-70. doi:10.1111/j.1600-065x.1998.tb01571.x
- (21) Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40(3):209-294. doi:10.1080/713609354
- (22) Röhrborn D, Wronkowitz N, Eckel J. DPP4 in Diabetes. *Front Immunol.* 2015;6:386. Published 2015 Jul 27. doi:10.3389/fimmu.2015.00386
- (23) Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol.* 2016;185(1):1-21. doi:10.1111/cei.12781
- (24) Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495(7440):251-254. doi:10.1038/nature12005
- (25) Wang, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020. 30, 269–271.
- (26) Geleris, J. et al. Observational study of hydroxy-chloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382, 2411–2418
- (27) Fan G, Tu C, Zhou F, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Resp J.* [Internet] 2020. [Consultado 05 Dic 2020] 56: 2002113. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/56/3/2002113><https://erj.ersjournals.com/content/erj/56/3/2002113.full.pdf>
- (28) Grifoni E, Valoriani A, Cei F, et al. The CALL score for predicting outcomes in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* [Internet] May 31 2020. [Consultado 05 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314186/>
- (29) De la Madrid Hurtado M. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. *Ley Gen. Salud* 2006:1–147.
- (30) Goscinski MA, Suo ZH, Nesland JM, Florenes VA, Giercksky KE. Dipeptidyl peptidase IV expression in cancer and stromal cells of human esophageal squamous cell carcinomas, adenocarcinomas and squamous cell carcinoma cell lines. *APMIS* [Internet] 2008 [Consultado 10 oct 2022];116(9):823-31. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0463.2008.01029.x>
- (31) Inn KS, Kim Y, Aigerim A, Park U, Hwang ES, Choi MS, Kim YS, Cho NH. Reduction of soluble dipeptidyl peptidase 4 levels in plasma of patients

infected with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Virology* [Internet] 2018 [Consultado 11 oct 2022];518:324-327. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682218300953?via%3Dihub>

- (32) Pérez-Durillo FT, Segarra AB, Villarejo AB, Ramírez-Sánchez M, Prieto I. Influence of Diet and Gender on Plasma DPP4 Activity and GLP-1 in Patients with Metabolic Syndrome: An Experimental Pilot Study. *Molecules* [Internet] . 2018 [Consultado 10 oct 2022]; 23(7):1564. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/7/1564>
- (33) Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KO, Ahmed Z, Younas. S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J. Infect Public Health* [Internet] 2020 [Consultado 11 oct 2020]; 13(12): 1833-1839. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120305943?via%3Dihub> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314186/pdf/ciaa686.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1.- FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Asociación de los niveles de DPP4 en pacientes adultos sospechosos o confirmados de neumonía por SARS-COV2 ingresados al Servicio de Urgencias HGZ 01 SLP

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS: señalar acorde al expediente médico del paciente.	
Nombre del Paciente:	
Numero de Seguridad Social:	
Edad:	Sexo:
Paciente con sospecha de neumonía por SARS-COV 2 () Paciente positivo para neumonía por SARS-COV 2 ()	
FECHA DE INGRESO	___/___/20___
NIVELES SERICOS DE DPP4	_____ (intervalo de referencia: 0-infinito)
Comorbilidades	_____ 0=ninguna 1=diabetes mellitus tipo 2 2= hipertensión esencial 3= enfermedad renal crónica 4= obesidad 5= dislipidemias 6= otras

ANEXO 2.- INSERTO DE KITS DE DPP4.

Quantikine® ELISA

Human DPP4/CD26 Immunoassay

Numero de catálogo DC 260B

Este ensayo emplea la técnica de inmunoensayo de enzimas cuantitativas en sándwich. Un anticuerpo monoclonal específico para DPP4 humano se ha recubierto previamente en una microplaca. Los estándares y las muestras se pipetea en los pocillos y cualquier DPP4 presente está unida por el anticuerpo inmovilizado. Después de lavar cualquier sustancia no unida, se agrega un anticuerpo policlonal ligado a enzimas específico para DPP4 humano a los pozos. Después de un lavado para eliminar cualquier reactivo de enzima-anticuerpo no unido, se agrega una solución de sustrato a los pocillos y el color se desarrolla en proporción a la cantidad de DPP4 unida en el paso inicial. El desarrollo del color se detiene y se mide la intensidad del color. Almacene el kit sin abrir a 2-8 ° C.

Suero: use un tubo separador de suero (SST) y permita que las muestras se coagulen durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la centrifugación durante 15 minutos a 1000 x g. Retire el suero y analícelo de inmediato o haga una alícuota y almacene muestras a ≤ -20 ° C.

Las muestras de suero / plasma requieren una dilución de 100 veces. Una dilución sugerida de 100 veces es 10 μ L de muestra + 990 μ L de Calbrator Diluent RD5-33.

Los resultados: se promediarán las lecturas para cada estándar, control y muestra y se restará la densidad óptica estándar cero. Posteriormente se creará una curva estándar con software informático.

Precisión: se analizaron tres muestras de concentración conocida las cuales se analizaron 20 veces en una placa para evaluar la precisión intraensayo. En la precisión entre ensayos se analizaron 3 muestras de concentración conocida en 40 ensayos separados para evaluar la precisión entre ensayos.

La sensibilidad se evaluaron 99 ensayos la dosis mínima detectable (MDD) de DPP 4 humana fue de 0.006 a 0.072 ng/ml. El mdd promedio fue de 0.016 ng/ml. La calibración fue realizada contra DPP 4 humano recombinante expresado por NSO altamente purificado.

Especificidad no se observó reactividad cruzada significativa o interferencia.

SERUM/PLASMA ASSAY

Sample	Intra-Assay Precision			Inter-Assay Precision		
	1	2	3	1	2	3
n	20	20	20	40	40	40
Mean (ng/mL)	2.32	8.78	15.8	2.43	8.53	15.9
Standard deviation	0.142	0.354	1.15	0.207	0.777	1.30
CV (%)	6.1	4.0	7.3	8.5	9.1	8.2

ANEXO 3.- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: Asociación de los niveles de DPP4 en pacientes sospechosos o confirmados de Neumonía por SARS-COV2 en pacientes adultos ingresados al Servicio de Urgencias

Patrocinador externo (si aplica): Fondo de apoyo a la investigación de la UASLP

Lugar y fecha: San Luis potosí _____ a _____ de 2021

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio: Se trata de una enfermedad **frecuente** en urgencias **por lo que es de utilidad** determinar el nivel de gravedad que puede presentar el paciente apoyándonos en sustancias en la sangre, con el fin de dar un tratamiento oportuno a cada paciente de manera individual, disminuyendo **así, las** posibles complicaciones **que** puede llevar a la muerte.

Procedimientos: Se tomará la muestra de sangre restante de las que se tomaron a su ingreso al servicio de urgencias para mandarlas a analizar a un laboratorio especial con el que no cuenta el Instituto Mexicano del Seguro Social. No se realizarán punciones adicionales

Posibles riesgos y molestias: Ninguno

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Los resultados se darán al terminar el estudio y solo en caso de que el paciente lo solicite. No se da tratamiento específico porque solo se medirán estas sustancias en la sangre para que en el futuro pueda servir como pruebas diagnósticas

Información sobre resultados y alternativas de: Los resultados se darán al terminar el estudio y solo en caso de que el paciente lo solicite. No se da tratamiento específico porque solo se medirán estas sustancias en la sangre para que en el futuro pueda servir como pruebas diagnósticas

Participación o retiro: En todo momento usted tiene la libertad de participar en el estudio o de retirarse del mismo aunque haya firmado este consentimiento informado.

Privacidad y confidencialidad: Los resultados que se obtengan serán revisados solo por el investigador y el comité de ética encargado, por lo tanto, se otorgara confidencialidad a los resultados de su paciente sin darlos a conocer para el público en general.

En caso de colección de	material biológico (si aplica):
No autoriza que se tome la	muestra.
Si autorizo que se tome la	muestra solo para este estudio.
Si autorizo que se tome la	muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento	médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio: saber los niveles de sustancias en la sangre en pacientes con sospecha o confirmados de neumonía por sars-cov 2 en el servicio de Urgencias **para en un futuro determinar de manera oportuna la gravedad de estos pacientes.**

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Colaboradores: MC Víctor Manuel Quintero Rivera
PhD Úrsula Fabiola Medina Moreno
Dra. Metzli Renata Martínez Vázquez

Nombre y firma del sujeto o familiar responsable

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1 Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

ANEXO 4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MAR- JUNIO 2020	JULIO- SEPTI 2020	OCTU- NOV 2020	FEB 2021	MARZ- JUN 2021	JUN- DIC 2021	ENE 2022 - JUN 2023	JUL-OCT 2023	NOV-DIC 2023	ENE-JUN 2024
ESTRUCTURACIÓN PROTOCOLO										
RÉGISTRO A SIRELCIS										
RESPUESTA SIRELCIS										
REINGRESO SIRELCIS										
ACEPTACIÓN CLIES										
RECOLECCIÓN DE DATOS										
ANÁLISIS DE DATOS										
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS										
DIFUSIÓN EN FOROS										
PUBLICACIÓN DE INVESTIGACIÓN										