



**DESBALANCE DE CITOQUINAS EN PACIENTES CON SÍNDROME “POST-COVID”,
UN ESTUDIO TRANSVERSAL**

Investigadores principales:

Sofía Calderón Buitrago

Maria Paula Rodríguez Naranjo

Wendy Yolay Baron Angarita

Tutores temáticos:

Carolina Ramírez-Santana

Tutor metodológico:

Carolina Ramírez-Santana

Manuel Rojas

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (CREA)

Bogotá D.C, Octubre del 2022



**DESBALANCE DE CITOQUINAS EN PACIENTES CON SÍNDROME “POST-COVID”,
UN ESTUDIO TRANSVERSAL**

Investigadores principales:

Sofía Calderón Buitrago

sofia.calderon@urosario.edu.co

Maria Paula Rodríguez Naranjo

mariapaula.rodrigu05@urosario.edu.co

Wendy Yolay Baron Angarita

wendy.baron@urosario.edu.co

Tutor temático:

Carolina Ramírez-Santana

heily.ramirez@urosario.edu.co

Tutor metodológico:

Manuel Rojas

manueled.rojas@urosario.edu.co

Carolina Ramírez-Santana

heily.ramirez@urosario.edu.co

Trabajo de investigación para optar al título de ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (CREA)

Bogotá D.C, Octubre del 2022

FICHA TÉCNICA INSTITUCIONAL

- **UNIVERSIDAD DEL ROSARIO.**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

- **UNIVERSIDAD CES.**

Facultad de Medicina

- **CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (CREA)**

Línea de investigación, Universidad del Rosario.

- **FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN EN DERMATOLOGÍA, FUNINDERMA.**

IPS, centro DERMATOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA.

- **CLÍNICA DEL OCCIDENTE**

Centro prestador de servicios médicos generales.

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad del Rosario, Universidad CES, Funinderma y la Clínica del Occidente, no se hacen responsables por los conceptos omitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

TABLA DE CONTENIDO

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Justificación del problema	1
1.3. Pregunta de investigación	3
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Epidemiología COVID	3
2.2. Fisiopatología COVID	4
2.3. Síndrome Post-COVID	5
2.4. Interlequina 2	11
2.5. Interlequina 9	12
2.6. MCP-1	13
3. HIPÓTESIS	
3.1. Hipótesis en la investigación	15
3.2. Hipótesis estadística:	15
3.2.1. Hipótesis	15
4. OBJETIVOS	16
4.1. Objetivo general	16
4.2. Objetivos específicos	16
5. METODOLOGÍA	17
5.1 Enfoque	17
5.2 Diseño metodológico	17
5.3 Población	17
5.3.1 Población Blanco	17
5.3.2 Población accesible	17
5.3.3 Población de estudio	18
5.4 Diseño muestral	18
5.4.1 Cálculo del tamaño de muestra	18
5.4.2 Selección del tamaño de muestra	18

5.5. Descripción de las variables:	18
5.5.1. Diagrama de variables	18
5.5.2. Tabla de variables	20
5.6. Técnicas de recolección de la información	21
5.6.1. Fuente de información	21
5.6.2. Instrumentos de recolección de información	21
5.6.3. Proceso de obtención de información	22
5.7 Prueba piloto	22
5.8. Control de errores y sesgos	23
5.9. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos	24
5.10. Plan de divulgación de los datos	25
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
6.1. Evaluación del riesgo según la resolución 8430 de 1993	26
6.2. Declaración de Helsinki	26
6.3. Conflictos de interés	26
6.4. Consentimiento informado	27
6.5. Principios de autoría y respeto por los derechos de autor	27
7. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO	28
7.1 Cronograma ver Anexo 3	28
7.2 Presupuesto ver Anexo 4	28
8. RESULTADOS	29
9. DISCUSIÓN	34
10. CONCLUSIÓN	36
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
12. ANEXOS	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla operacional de variables para el estudio de citoquinas en pacientes Post-COVID.

Tabla 2. Proceso de obtención de información para el estudio de biomarcadores en pacientes Post-COVID.

Tabla 3. Control de errores y sesgos en la investigación.

Tabla 4. Caracterización sociodemográfica de los pacientes con antecedente de infección por SARS-COV-2

Tabla 5. Citoquinas inflamatorias en pacientes con Síndrome Post-COVID.

ÍNDICE DE FIGURAS

Diagrama 1. Diagrama de variables para el estudio de biomarcadores en pacientes Post COVID.

Figura 1. Tormenta de citoquinas en infección por SARS-COV-2.

Figura 2. Resultados del estudio, perfiles de citoquinas en pacientes Post-COVID.

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Ejemplo base de datos proyecto de investigación.

Anexo 2. Aprobación comité de ética

Anexo 3. Cronograma de la investigación

Anexo 4. Presupuesto proyecto de investigación.

RESUMEN

RESUMEN

Introducción: El Síndrome post-COVID (SPC) ha sido ampliamente relacionado con un estado de inflamación sistémico persistente, resultado de una cascada inflamatoria no controlada; se ha especulado su semejanza con una enfermedad autoinmune, por lo que es de gran importancia reconocer los marcadores inflamatorios que nos permitan diferenciar e identificar rápida y eficazmente a los pacientes que cursan con SPC, enfermedades autoinmunes e individuos sanos.

Objetivo: Identificar los marcadores inflamatorios (citoquinas) que permiten diferenciar los pacientes con antecedente de infección por el virus SARS-COV-2, mediante identificación de perfiles de citoquinas inflamatorias.

Métodos: Fueron incluidos 145 pacientes con antecedente de infección por SARS-COV-2, el 41% corresponden a pacientes con antecedente de enfermedad autoinmune, el 50% a pacientes con SPC y el 9% restante a controles sanos. Se tomaron datos de características clínicas de los pacientes y un panel de 20 citoquinas, con métodos de análisis multivariante para hacer el análisis de los datos.

Resultados: Al realizar el árbol de clasificación se evidencian cuatro posibles perfiles de citoquinas, el 100% de los pacientes con SPC tienen IL-9 >2.4 pg/ml, es decir que los niveles de IL-9 están asociados con la posibilidad de identificar los pacientes con SPC. El segundo perfil de citoquinas encontrado es el de los pacientes con autoinmunidad quienes tienen niveles de IL-9 bajos y niveles de IL-2 altos (mayor a 1.3pg/ml). El tercer perfil “alta probabilidad de autoinmunidad” tienen niveles bajos de IL-9 e IL-2 y niveles altos de MCP-1 (>4.3 pg/ml); y finalmente el cuarto perfil, corresponde al de los controles sanos donde las tres citoquinas tienen niveles bajos.

Conclusión: Los resultados resaltan la importancia de la IL-9 como citoquina de identificación de pacientes con SPC y deja en evidencia que los controles sanos tienen niveles más bajos de todas las citoquinas inflamatorias, ya que no cursan con un estado inflamatorio activo.

Palabras claves: SARS-COV-2, Síndrome Post-COVID, autoinmunidad, enfermedades autoinmunes, biomarcadores, citoquinas, infecciones por coronavirus, servicios básicos de salud.

ABSTRACT

Introduction: Post-COVID syndrome has been related with an inflammatory lingering state, as a result of an uncontrolled inflammatory cascade; even the likeness with an autoimmune disease has been questioned; that's why it is important to recognize inflammatory biomarkers to identify post-COVID patients and differentiate them from patients with an autoimmune disease, Post- COVID syndrome and healthy patients.

Objective: To identify the inflammatory biomarkers that allows to sort the patients with previous SARS-COV-2 infection, by cytokine profiling.

Methods: 145 patients were involved in this exploratory study all with previous SARS-COV-2 infection, the 41% with autoimmune disease patients, 50% patients with Post-COVID syndrome and 9% healthy patients. Clinical characteristics and a panel of 20 cytokines, multivariate methods were used to analyze the data.

Results: The results of the classification tree show four possible cytokine profiles; 100% of the post-COVID syndrome patients has IL-9 levels $>2.4\text{pg/ml}$; Interleukin 9 (IL-9) levels were associated with the possibility of identifying the patients with post-COVID syndrome. The second cytokine profile is called autoimmunity that has lower IL-9 levels and IL-2 high levels ($>1.3\text{pg/ml}$). The third profile, which we call high probability of autoimmunity, has lower levels of IL-9 and IL-2 but higher levels of MCP-1 (4.3pg/ml); and the healthy patients have lower levels of all cytokines studied and this is the last profile of cytokines.

Conclusion: The results highlight the importance of IL-9 as a key factor for the identification of Post-COVID syndrome, and also show that healthy patients have lower levels of inflammatory cytokines because they do not course with an inflammatory lingering state.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema.

Los coronavirus son una familia de virus que surgen periódicamente en diferentes áreas del mundo y causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. (1) Los coronavirus que afectan a los seres humanos pueden producir cuadros clínicos heterogéneos que van desde curso asintomático hasta el fallo multiorgánico. El coronavirus fue reconocido por primera vez como el agente causante de COVID-19 en diciembre de 2019, y se ha extendido rápidamente por todo el mundo. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud ha declarado la COVID-19 como una pandemia mundial. (2) Las múltiples manifestaciones de COVID-19 han ido evolucionando con el tiempo y se han reconocido varios síndromes post-COVID-19 y así mismo el compromiso implicado en la patogénesis de enfermedades autoinmunes.

Desde el inicio de la pandemia ha existido especulación sobre si los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes tienen una mayor susceptibilidad al COVID-19 y la capacidad del SARS-CoV-2 para inducir un estado de hiperestimulación del sistema inmunitario. (3) SARS-CoV-2 hiperestimula el sistema inmunológico, produce cambios en los subconjuntos de leucocitos circulantes y un aumento significativo en la concentración de citoquinas proinflamatorias en suero que ocurre en la forma leve a grave de la enfermedad, conocido como "tormenta de citoquinas" o "síndrome de liberación de citoquinas" (4). Así mismo, inducir la formación excesiva de NETosis (formación de trampas extracelulares neutrofílicas) con respuestas de citocinas asociadas a neutrófilos y la semejanza molecular entre los componentes propios del huésped y el virus (5). Puede proporcionar un terreno fértil para la formación de autoanticuerpos, especialmente contra componentes intranucleares (anticuerpo antinuclear) (6). Alrededor del 30% de los pacientes con COVID-19 tienen al menos un anticuerpo contra un antígeno nuclear que en su mayoría son detectables a títulos bajos, teniendo en cuenta la cantidad de pacientes con COVID-19 en todo el mundo, es probable que algunos pacientes desarrollen una respuesta persistente de autoanticuerpos

que provoque autoinmunidad. Al menos la mitad de los pacientes con COVID-19 grave desarrollan autoanticuerpos. (7)

Las siglas SPC hacen referencia al síndrome post-COVID que es definido como la persistencia de los síntomas de la enfermedad aguda. La mayoría de estos pacientes presentan gran variedad de sintomatología; malestar post-esfuerzo, fatiga debilitante, dificultad para respirar, dolor, insomnio, trastornos olfativos y disfunción cognitiva, entre otros.

Por lo anterior y teniendo en cuenta la literatura científica disponible, consideramos importante realizar un análisis en nuestro país que permita determinar esta asociación e identificar los posibles biomarcadores (citoquinas) que pudieran estar asociados en el desarrollo de autoinmunidad post infección por COVID 19.

1.2 Justificación del problema

En los pacientes con COVID-19 se han detectado seropositividad de anticuerpos conocidos en varias enfermedades autoinmunes. (8) Según Liu et al, en su revisión de la literatura encontraron que 45% de los pacientes eran positivos para al menos un autoanticuerpo y estos pacientes con seropositividad tendían a tener un peor pronóstico y una tasa respiratoria significativamente mayor al ingreso. (9)

Existen vacíos en la literatura para estimar que tanto persisten en el tiempo y si lo hace, si genera predisposición a enfermedad autoinmune. Así mismo, es difícil predecir que pacientes con infección por SARS-CoV-2 desarrollen SPC (Síndrome Post-COVID), por tal motivo es importante encontrar biomarcadores de fácil medición y seguimiento. Es por esto que se busca llenar un vacío del conocimiento, para generar un reconocimiento temprano, realizar un diagnóstico precoz, mejorar las pautas en el tratamiento, de esta manera disminuir mortalidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Así, permitir a la comunidad de Reumatólogos y Medicina General predecir el manejo y conductas necesarias para tener mejores desenlaces en tratamientos inmunosupresores y seguimiento clínico.

Teniendo en cuenta lo anterior este estudio permitirá reconocer perfiles de citoquinas inflamatorias que se pueden identificar en los pacientes Post covid para diferenciarlos en pacientes con síndrome Post-COVID, pacientes con enfermedad autoinmune y en pacientes sanos.

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los perfiles de citoquinas inflamatorias que se pueden identificar en los pacientes con síndrome Post-COVID (SPC) para diferenciarlos en pacientes de los pacientes con enfermedad autoinmune y los individuos sanos, en tres instituciones de consulta externa en Bogotá, Colombia desde el año 2020 al año 2021?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Epidemiología COVID

En la última actualización realizada por la organización panamericana de la salud junto con la organización mundial de la salud se encontró que desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 y hasta el 14 de junio de 2022, se han notificado a nivel global 533.816.957 casos de COVID-19, de las cuales son incluidas 6.309.633 defunciones. En la Región de las Américas se notificó el 29,8% del total de casos y 43,6 % de las defunciones acumuladas a nivel mundial. En la semana 23 de 2022 a nivel mundial, se notificaron aproximadamente 3.334.244 nuevos casos de COVID-19, con un incremento de 2,9 % en comparación con la semana previa. Para el mismo período, se informaron 8.923 nuevas defunciones por COVID-19 en todo el mundo, con un incremento relativo de 5,5% en comparación con la semana anterior. (10) A nivel clínico se ha evidenciado que en más del 80% de los casos de COVID-19, los síntomas se presentan como fiebre, tos seca, astenia y adinamia. Los casos más complicados graves mostraron un mayor grado de afectación dada por disnea en el 44% de los pacientes, hipoxia en aproximadamente el 50% de los pacientes y fiebre en el 14% del total de pacientes. Dependiendo de la edad, varían las tasas de hospitalización y de mortalidad. La infección por COVID-19 es altamente contagiosa, se ha

visto un compromiso mayor en adultos mayores tanto por su mayor mortalidad y por una mayor proporción de casos existente, teniendo que en aquellas poblaciones donde predomina un alto porcentaje de adultos mayores, la cantidad de casos confirmados por COVID-19 es mucho más alta. (11)

2.2 Fisiopatología COVID

Los coronavirus son un grupo de virus, pertenecen al orden Nidovirales; Las características más importantes de esta familia de virus son comunes, son virus de ARN envueltos. Específicamente de los coronavirus se subdividen en cuatro grupos según la serología, los alfa y beta son los que infectan a los mamíferos; Después de la entrada del virus en el citoplasma de la célula huésped se produce la replicación, la transcripción y la traducción de proteínas estructurales virales, estas proteínas se liberan por exocitosis y esto lleva a una fusión célula-célula entre las células infectadas, lo que lleva a la formación de grandes células multinucleadas que no son detectadas por anticuerpos específicos del virus lo que facilita su propagación dentro del organismo infectado.

El SARS-COV-2 utiliza el receptor de ACE2 para facilitar la entrada viral en las células diana que conduce a la baja de estos receptores y al aumento de la producción de angiotensina 2, lo que potencialmente incrementa la permeabilidad vascular pulmonar (causando lesión pulmonar). La mayor cantidad de receptores ACE2 se alojan en las células alveolares tipo II lo que las convierte entonces en los principales reservorios de la invasión viral; Pero también la disfunción multiorgánica observada se puede atribuir a la amplia distribución de los receptores ACE2 en tejidos extrapulmonares. Uno de los hallazgos más importantes en los pacientes con infección por este virus es la infiltración de infiltrados inflamatorios con predominio de linfocitos. La sobreactivación de células T conduce a una mayor concentración de citoquinas proinflamatorias liberadas por las células T CD4 y en menor medida los linfocitos T CD8. (12)

Podemos entonces diferenciar tres fases en la infección por SARS COV 2, fase 1 “viremia” en la que el virus ingresa a la sangre periférica; fase 2 “fase aguda” citoquinas inflamatorias elevadas, parámetros de la coagulación elevados, etc; fase 3 “fase de recuperación” en

donde se evidencia la coagulación intravascular diseminada por inflamación excesiva y secundario a esto una activación de la cascada de la coagulación, traducido en trombosis venosa profunda, embolismo pulmonares, entre otras.

2.3 Síndrome Post-COVID.

Al inicio de la pandemia la enfermedad por COVID-19 se pensó como una enfermedad que producía diversas manifestaciones y síntomas agudos, sin embargo con el paso del tiempo se empezaron a describir casos de COVID-19 en los que la sintomatología presentaba una mayor duración. Por esto surgieron un sin fin de definiciones conocidas por la comunidad científica como COVID largo, COVID-19 postagudo y COVID crónico. (13) Finalmente se acuñó el término de síndrome post-COVID (PCS) para referirse a la persistencia de los síntomas de la enfermedad aguda. Halpin et al. (14) y la guía NICE actualizada propone SPC para personas que presentan persistencia de sintomatología >12 semanas después del inicio de la enfermedad aguda. (15).

La prevalencia mundial de SPC tiende a aumentar en el tiempo, teniendo una prevalencia del 49% después de 120 días de enfermedad aguda. Adicionalmente se estima que la prevalencia global de SPC es del 43 % en aquellos pacientes que fueron hospitalizados durante la fase aguda de la COVID-19. (16). Y se ha visto que afecta el funcionamiento diario de aproximadamente el 10-20% de los pacientes con este antecedente. Es importante mencionar que el SPC se puede presentar en los pacientes que tuvieron COVID leve, moderado y severo o incluso también en pacientes asintomáticos.

La mayoría de los pacientes con SPC presentan gran cantidad de síntomas sin una evidencia clara de disfunción orgánica; los síntomas son diversos, entre estos se mencionan malestar post-esfuerzo, fatiga debilitante, dificultad para respirar, dolor, insomnio, trastornos olfativos y disfunción cognitiva, entre otros. La fatiga representa el síntoma más común de SPC y se encuentra entre el 17% y el 72% de los pacientes, uno de los síntomas respiratorios más frecuentes es la disnea y se ha visto que esta es mayor hasta en un 65% en los pacientes que

estuvieron Hospitalizados en UCI en la infección aguda. Algunos de los signos y síntomas más frecuentes en la parte cardiovascular son: arritmias, hipotensión postural e hipertensión arterial; Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, cambios en el hábito intestinal y diarrea también se presentan en casi el 30% de los pacientes con SPC. La disfunción olfativa y gustativa ocurre entre el 9% y el 11% de los pacientes y puede durar entre 6 a 8 meses. Tampoco podemos olvidar la parte neuropsiquiátrica en donde la ansiedad y la depresión se presentan en un 26% y un 40% respectivamente. Esto sugiere que el SPC tiene manifestaciones sistémicas que van desde leves hasta graves, pero los resultados finales de SPC son desconocidos, aunque Moreno-Perez et al. ilustra que la mayoría de los síntomas persistentes en SPC se resuelven con el tiempo sin más complicaciones (17). Sin embargo el SPC puede ser similar al síndrome post viral en el SARS y el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS). Los signos y síntomas prolongados se han podido evidenciar durante 7 a 15 años después; por lo que podemos entonces concluir que el SPC puede persistir durante años después de la fase aguda.

Algunos de los factores de riesgo que se describen para presentar SPC son: sexo femenino (debido a una mayor respuesta inmunológica), edad avanzada, las comorbilidades, haber presentado más de 10 síntomas durante la infección aguda por SARS-COV-2, y por último la gravedad de la enfermedad inicial, se considera un grupo de alto riesgo para el desarrollo de SPC los pacientes con infección inicial grave. Incluso los pacientes que fueron trasladados a UCI y necesitaron ventilación mecánica mostraron una predisposición mayor a presentar SPC dentro de los 3 meses siguientes. Por otro lado los biomarcadores de gravedad de COVID 19 están relacionados con la progresión de SPC, por ejemplo se observaron que el nivel de dímero D, BUN, PCR e IL-6 en sangre son factores asociados con la disfunción pulmonar en sobrevivientes de COVID19 y el avance del SPC; Otros ejemplos expuestos en el estudio de Gaber El-Saber Batiha et al, tienen que ver con biomarcadores sistémicos de inflamación y linfopenia, que ayudan entonces a predecir el desarrollo de SPC. (18)

Los mecanismos del SPC aún no se conocen bien, pero algunas evidencias apuntan a una

desregulación tanto inmune como vascular. El síndrome de respuesta sistémica podría ser la causa potencial del desarrollo de disfunción orgánica y lesión tisular en el SPC. Debido al desarrollo de una respuesta inmune exagerada y una respuesta proinflamatoria alta en COVID 19 es decir que hay una gran alteración de la homeostasis inmunológica. La infección persistente por SARS-COV-2 activa las células T, y esta estimulación de la inmunidad mediada por células T en el SPC es evidente en el desarrollo de disfunción tiroidea mediada por autoinmunidad. Así mismo la activación de las células B y la producción de autoanticuerpos. Anticuerpos protrombóticos contra los antifosfolípidos y el anti-interferón fueron de los primeros descritos en pacientes agudos, estos anticuerpos mostraron en niveles elevados en el estudio de Wang et al. (19); estos anticuerpos dirigidos contra proteínas inmunomoduladores como citoquinas, pero también anticuerpos contra proteínas relacionadas con el sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona (SRAA) y la ACE2, incluso se han descrito en diferentes estudios los niveles de dichos anticuerpos y su relación con la gravedad clínica de los pacientes con COVID-19.

En el estudio de Franziska Stozny, et al describieron anticuerpos contra IL-2 en pacientes con SPC y llama la atención que mostraron también niveles de anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado asociado a la artritis reumatoide. Estudios más recientes han mostrado niveles elevados de anticuerpos contra varios receptores acoplados a proteína G (GPCR) y estos están en relacionados en varias enfermedades autoinmunes y no autoinmunes; la presencia de dichos anticuerpos se traduce en una alteración en la señalización celular, lo que se ha visto determina en gran medida la regulación del sistema nervioso autónomo así como en la función de las células endoteliales e inmunitarias, lo que puede estar relacionado con los pacientes con SPC. (20)

Gaber El-Saber Batiha et al, describen que se ha demostrado que el SPC puede progresar en asociación con el desarrollo del síndrome de activación de mastocitos, este es un tipo distinto de trastorno de la activación de mastocitos caracterizado por la liberación excesiva e inapropiada de mediadores químicos, este difiere de la mastocitosis ya que en la mastocitosis

se aumenta el número y la forma de los mastocitos mientras que en este síndrome el número de los mastocitos es normal, esto genera un daño tisular extenso; lo que explica que algunos de los síntomas de SPC se pudiesen tratar bloqueando los receptores de mediadores relevantes como la histamina, leucotrienos y prostaglandinas.

Es decir que la producción de todos estos anticuerpos en el SPC indica un vínculo con el desarrollo de enfermedades autoinmunes. La linfopenia prolongada se asocia con pacientes con SPC en la activación inmunitaria crónica e hiperinflamación. En conclusión en conjunto el desbalance inmunitario, la persistencia de reacciones inflamatorias, el mimetismo autoinmune y la reactivación de patógenos junto con las alteraciones microbioma del huésped pueden contribuir al desarrollo del SPC.

2. 4 Citoquinas inflamatorias en COVID

Las citoquinas son moléculas de señalización de proteínas de bajo peso molecular, secretadas y liberadas por células que tienen un mecanismo regulador complejo del sistema inmune y la inflamación. La producción escalada de citocinas generalmente asociados con la tormenta de citoquinas son los interferones, interleucinas, quimiocinas, factores estimulantes de colonias (CSF) y factores de necrosis tumoral (TNF). (21)

Algunos pacientes contraen la infección por SARS-CoV-2 y exhiben una respuesta inmune bien coordinada y se recuperan, otros muestran una respuesta inmunitaria disfuncional que conduce a complicaciones graves. Se ha demostrado que en pacientes con una respuesta inmune disfuncional, hay presencia masiva de citoquinas y liberación de quimioquinas, conocida como "tormenta de citoquinas". (22) La "tormenta de citoquinas" es un estado inflamatorio sistémico potencialmente mortal caracterizado por niveles elevados de citocinas circulantes e hiperactivación de células inmunitarias que pueden desencadenarse por patógenos infecciosos, neoplasias malignas y afecciones autoinmunes y autoinflamatorias. (23)

Antes de la pandemia de COVID-19, los virus del herpes, incluido el virus de Epstein-Barr (EBV), el citomegalovirus (CMV) y el virus del herpes simple, eran los patógenos virales

identificados con mayor frecuencia como desencadenantes del Síndrome de tormenta de citoquinas (STC). Las infecciones causadas por estos virus ocurren tanto en presencia como en ausencia de una enfermedad reumática subyacente. Las características clínicas comunes incluyen elevación en reactantes de fase aguda como; hiperferritinemia, elevación de la proteína C reactiva (PCR) y elevación en la velocidad de sedimentación globular (VSG). Elevación de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 1 beta (IL - 1 β), la interleucina-6 (IL-6), el interferón-gamma (IFN- γ) y la interleucina 18 (IL-18), que conducen al fallo multiorgánico (24).

Así mismo, puede promover disfunción hepatobiliar y coagulopatía con trombocitopenia en asociación con elevaciones de lactato deshidrogenasa y dímero D. (25)

La tormenta de citoquinas se presenta en la figura 1. El virus SARS-COV-2 activa la inmunidad adquirida, con activación de linfocitos T CD4 y T CD8, que posteriormente se diferencian y empiezan a secretar citoquinas como fue mencionada anteriormente en el capítulo de fisiopatología, en este caso esta activación de la inmunidad adquirida o adaptativa se da de manera exagerada produciendo una sobreactivación de las células y por ende un aumento de la secreción de citoquinas.

Figura 1. Tormenta de citoquinas en la infección por SARS COV 2

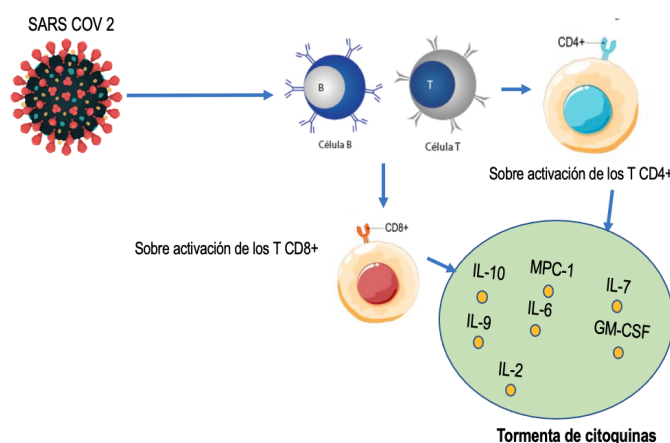


Figura 1. modificación de la figura expuesta en Juan-Manuel A, et. Al . Is post-COVID syndrome an autoimmune disease?, Expert Review of Clinical Immunology, (2022)

Aunque las características clínicas del STC (Síndrome de tormenta de citoquinas) son bastante similares en los casos graves de STC asociado al SARS-CoV-2, en comparación con otros desencadenantes virales del STC, el síndrome inflamatorio observado con mayor frecuencia en el SARS-CoV-2 es un retraso de 7–14 días del inicio de los síntomas respiratorios o intestinales y el desarrollo de las características del CTS, elevaciones modestas de la ferritina sérica (poco común que excedan los 2000 ng/mL), ausencia frecuente de fiebre y linfopenia significativa. Además, la coagulopatía con niveles altos de dímero D y niveles muy altos de PCR (proteína c reactiva) puede ocurrir en pacientes relativamente asintomáticos. Los pacientes con infección por COVID-19 arrojan niveles séricos elevados de interleucina (IL)-1 β , IFN- γ , proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) e IP-10, IL-4 e IL-10. Niveles elevados de IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF), MCP-1, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP-1 α) y receptor soluble de IL-2 α (sIL2-R α , o sCD25) también se observan en pacientes que requieren cuidados intensivos en comparación con los que no, lo que respalda el concepto de que el STC es la base de las complicaciones graves del SARS-CoV-2 (26).

El Síndrome de tormenta de citoquinas asociados con sJIA (artritis idiopática juvenil sistémica) y AOSD (enfermedad de Still del adulto) está dada por una hiperinflamación que es impulsada principalmente por un inflamasoma de IL-1 desregulado, lo que resulta en una liberación excesiva de IL-1 e IL-18. El STC en enfermedad de Still del adulto se caracteriza por niveles altos de IL-1 α , IL-1 β , antagonista del receptor de IL-1, sCD25, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ , G-CSF, MCP-1, MIP -1 α y factor de células madre. Las características de STC se pueden observar en el contexto de brotes graves de lupus eritematoso sistémico (LES), particularmente entre pacientes con LES con anticuerpos antifosfolípidos y puntuaciones del Índice de actividad de la enfermedad de LES superiores a 13. Entre los pacientes con LES con signos de exacerbación de la enfermedad, la combinación de fiebre, hiperferritinemia, leucopenia y disfunción hepatobiliar puede identificar mejor a los que desarrollan STC. Los pacientes con enfermedad de Kawasaki (KD) pueden desarrollar características clínicas de STC con una presentación que, excepto por la presencia de lesiones coronarias, puede ser

indistinguible de la de los pacientes con STC asociado a AIJs. Si bien se ha informado el síndrome de tormenta de citoquinas en pacientes con otros trastornos reumáticos preexistentes, como artritis reumatoide, espondiloartropatía seronegativa, sarcoidosis y síndromes de vasculitis, la gran mayoría de estas observaciones ocurren en el contexto de una infección con desencadenantes infecciosos conocidos del síndrome de tormenta de citoquinas. (27)

2.4.1 Interleuquina 2 (IL-2)

Es una de las citoquinas con más funciones dentro de la inmunidad, implicada en numerosos procesos celulares. Es producida y secretada por los linfocitos T, las células NK o células dendríticas es decir que forma parte de la respuesta Th1. Y secundario a su secreción se induce la proliferación y la activación de más células de la respuesta inmunitaria, pero también es de gran importancia en la diferenciación de los linfocitos T de memoria. Es una de las citoquinas más importantes, ya que está también evita que se descontrole la respuesta de los linfocitos T una vez han sido activados, esto ya que induce la diferenciación de los linfocitos reguladores que suprimen la actividad de los efectores y promueve la tolerancia frente a antígenos del propio cuerpo. En condiciones de reposo las células TCD4 + son las encargadas de mantener los niveles basales bajos de IL-2; En el momento de una activación inmunológica la IL-2 aumenta rápidamente por esta reserva de IL-2 anteriormente mencionada, ya que las células T activadas comienzan a secretar grandes cantidades de esta citoquina tanto para su uso propio (autocrino) y para la activación de las demás células implicadas (paracrino). (28)

Es importante recordar que las células T son esenciales en la protección de muchas cepas de coronavirus incluyendo el SARS COV 2 y como ya se mencionó anteriormente en participar en la disminución de las fuertes respuestas inmunitarias innatas involucradas en el síndrome de citoquinas. Una de las características más llamativas de los pacientes con infección por sars cov 2, sobretodo aquellas infecciones graves es que los pacientes desarrollan una linfopenia marcada y especialmente se ha visto en pacientes mayores de 60 años, característica que se ha visto relacionada con mayor severidad de los síntomas y asociada a mayor mortalidad

(aunque no es la única línea celular afectada, también se ha visto la disminución de los monocitos). Las células T específicas del SARS COV 2 producen predominantemente citoquinas efectores auxiliares TH1 y TH2 (29). En el estudio de Xiao-Hua Luo, et al en una cohorte de pacientes evidenciaron que la IL-2 esta elevada marcadamente en los casos de infección severa y moderada.

2.4.2 Interleuquina 9 (IL-9)

La interleuquina 9 (IL-9) es una citoquina pleiotrópica producida por una amplia variedad de células, incluidos los mastocitos, las células NKT, las células Th2, Th17, Treg, ILC2 y Th9. Las células Th9 se consideran las principales células T CD4+ que producen IL-9. (30) Las citocinas proinflamatorias desempeñan un papel importante en la interacción entre los procesos innatos y células inmunitarias adaptativas. Se ha informado que la IL-9 induce el desarrollo de un número de enfermedades autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la esclerosis múltiple (EM), psoriasis, artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). (31)

La IL-9 contribuye a la fisiopatología de enfermedades alérgicas como alergia alimentaria, dermatitis o asma a través de su efecto autocrino o paracrino sobre las células T, células B, células linfoides innatas, mastocitos, eosinófilos, y neutrófilos. La IL-9 puede ejercer varios efectos sobre las células inmunitarias innatas y adaptativas. Pueden estimular la diferenciación y proliferación de células Th17, mejorar la citotoxicidad de las células, inducir la activación y acumulación de mastocitos, activar y mantener las ILC, activar células dendríticas hacia las respuestas de tipo 2, promover la inflamación alérgica de las células NKT y regular el desarrollo de las células B de memoria. Después de ser estimuladas por la IL-9, las células inmunitarias secretan citoquinas que, a su vez, también pueden actuar como respuestas de retroalimentación para promover la expansión de las células productoras de IL-9. La IL-9 activa varios tipos de células inmunes y no inmunes que portan el IL-9R unido a la membrana. La señalización de la IL-9 desempeña un papel fundamental en el control de la diferenciación y la activación de estas células mediante la inducción de la vía Jak/STAT. La IL-

9 induce la activación de las células T helper y afecta a la función de varias células residentes en los tejidos, como los mastocitos y las células epiteliales de la mucosa. El bloqueo de la señalización de la IL-9 es eficaz en el tratamiento de modelos experimentales de enfermedades inflamatorias autoinmunes y crónicas, como las enfermedades inflamatorias del intestino, los trastornos alérgicos como la alergia a los alimentos y el asma. Por lo tanto, el bloqueo de la señalización de la IL-9 y la IL-9R surge como un enfoque potencialmente novedoso para la terapia de enfermedades inflamatorias intestinales y de mucosas. (32)

La IL-9 puede funcionar como regulador tanto positivo como negativo de las respuestas inmunitarias. Se cree que la IL-9 tiene funciones perjudiciales durante la alergia y la autoinmunidad. Se ha descrito un hallazgo ante el escenario de un cuadro clínico de infecciones parasitarias, la IL-9 puede ayudar a eliminar el patógeno y, durante el trasplante de piel, la IL-9 puede promover el mantenimiento de un entorno tolerante. (33) Con respecto a patologías autoinmunes, la artritis reumatoide se caracteriza por una progresiva inflamación y destrucción crónica de múltiples articulaciones. Las células Th17 productoras de IL-9 contribuyen a la activación de las células Th, así como a la destrucción ósea. (34)

Ghazavi, et al reportan en su estudio, perfil de citocinas y gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19, un aumento en el nivel de citoquinas Th2 (IL-5 e IL-9) en los grupos de pacientes con COVID-19 en comparación con los controles, aunque no se determinó que el aumento fuera estadísticamente significativo. (35)

Los estudios actuales de IL-9 y el conjunto de células Th9 han proporcionado nuevos conocimientos para comprender la patogénesis y los potenciales terapéuticos de varias enfermedades autoinmunes.

2.4.3 Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)

La proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) o ligando de quimiocina CC-2 (CCL2), pertenece a la familia de quimiocinas CC, es decir cuenta con cisteínas unidas al extremo N, podemos encontrar en humanos otras MCP tales como MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7) y MCP-4 (CCL13). (36) La MCP-1 es una quimiocina que tiene un rol importante en diversas patologías, entre ellas enfermedades cardiovasculares, disfunción endotelial, enfermedades cerebrales, trastornos óseos y articulares, cáncer e infecciones respiratorias. Se ha evidenciado que una de las funciones más importante de esta quimiocina es regular la respuesta inflamatoria en diferentes condiciones de estrés.

En estudios iniciales se evaluó el papel de la MCP-1 y la infección por COVID-19, donde se evidenció elevación de los niveles séricos propios y de otros mediadores inflamatorios como IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-18, G-CSF, M-CSF, MCP-3, IP-10, TNF α , IFN γ y MIP-1 α (37). Esta elevación se asoció con la gravedad de la enfermedad, teniendo en cuenta que los niveles de MCP-1 fueron mayores en pacientes COVID-19 positivos en estado crítico, lo que sugiere su valor predictivo como marcador de la enfermedad. (38).

Sin embargo en recientes estudios se encontró que la expresión de MCP-1 mediante células inmunitarias y no inmunitarias contribuye a la mejoría y resolución de la inflamación regulando el fenotipo de los macrófagos y degradando los ácidos nucleicos genómicos del virus de ARN y ADN. (39) Es por esto que actualmente se tiene en la mira el potencial de MCP-1 para prevenir los efectos causados por las tormentas de citoquinas en la infección por COVID-19. (40)

3. HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis en la investigación

Los perfiles de citoquinas en los pacientes con SPC fueran similares a los pacientes que presentan enfermedad autoinmune, comparados con los perfiles de citoquinas de los individuos controles sanos que a su vez también presentan el antecedente de infección por SARS-COV-2.

3.2. Hipótesis estadística:

3.2.1. Hipótesis

Ho: El perfil de citoquinas en los pacientes con SPC es igual a, los perfiles de citoquinas en los pacientes con antecedente de enfermedad autoinmune y en los controles sanos que a su vez tienen el antecedente de infección por SARS-COV-2.

Hi: El perfil de citoquinas en los pacientes con SPC es diferente a, los perfiles de citoquinas en los pacientes con antecedente de enfermedad autoinmune y en los controles sanos que a su vez tienen el antecedente de infección por SARS-COV-2.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general:

Identificar los perfiles de citoquinas en suero que permitan diferenciar a un paciente que cursa con una enfermedad autoinmune, de uno que cursa con SPC y un individuo sano, en todos con antecedente de infección por SARS-COV-2, en tres instituciones de consulta externa en Bogotá, Colombia desde el año 2020 al 2021.

4.2. Objetivos específicos:

4.2.1 Caracterización sociodemográfica de la muestra.

4.2.2 Describir marcadores inflamatorios de los pacientes con Síndrome Post COVID.

4.2.3 Determinar los perfiles de citoquinas en los pacientes con antecedente de infección por SARS-COV-2.

5. METODOLOGÍA

5.1 Enfoque

El enfoque metodológico de la investigación es de tipo cuantitativo, observacional y analítico.

5.2 Diseño metodológico

El diseño metodológico empleado en este protocolo es el estudio de prevalencia analítica o cross-sectional ya que estimamos la frecuencia del evento de interés en un momento dado y se exploran algunas asociaciones; usando como fuente de información secundaria los registros de características demográficas en las historia clínicas y resultados de los niveles de citoquinas mencionadas en el suero de los pacientes, para continuar con el análisis estadístico y establecer la asociación de estos con el perfil de citoquinas y el grupo al que pertenecen (autoinmunidad, SPC o controles sanos) teniendo en cuenta que todos los pacientes presentaron la infección por el virus SARS-COV-2.

5.3. Población

5.3.1 Población Blanco:

Pacientes con antecedente de infección por SARS-COV-2.

5.3.2 Población accesible:

Pacientes con antecedente de infección por SARS-COV-2 adultos con o sin antecedente de enfermedad autoinmune o que presentan Síndrome Post-COVID, en Bogotá

5.3.3 Población de estudio:

La población a estudio escogida serán los pacientes que tienen antecedente de infección por SARS-COV-2 adultos con o sin antecedente de enfermedad autoinmune o que presentan Síndrome Post-COVID y que asistieron a consulta en la Clínica del Occidente, Funinderma desde el año 2020 al año 2021. Que cumplan con los criterios de inclusión, se tomen sus datos y finalmente queden registrados en las bases de datos.

5.4 Diseño muestral

5.4.1 Cálculo del tamaño de muestra

Ya que es un estudio exploratorio con un diseño muestral no probabilístico y a conveniencia para un estudio de prevalencia analítica, no se hizo cálculo de tamaño muestral.

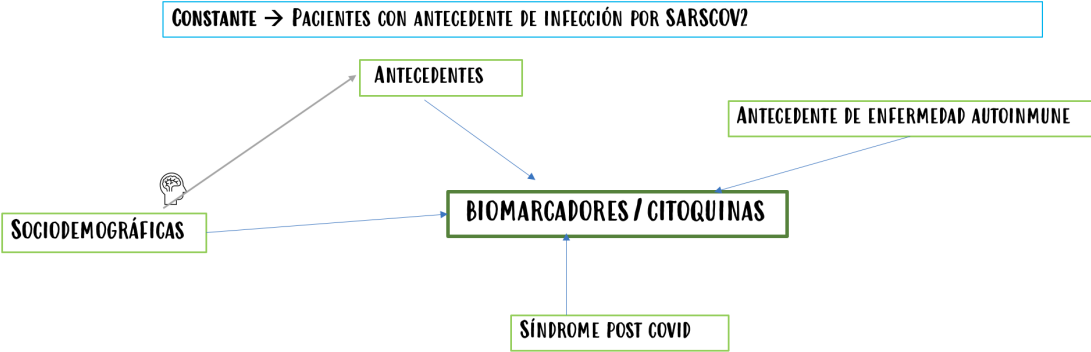
5.4.2 Selección del tamaño de muestra

La selección del tamaño de muestra se realizó por muestreo sistemático, se tomaron los registros de historia clínica de las pacientes mayores de edad con antecedente de infección por virus SARS-COV-2 con o sin enfermedad autoinmune y con o sin Síndrome Post-COVID; Sin embargo el cálculo del tamaño de muestra también se vio limitado por la disponibilidad de la medición de las citoquinas en el estudio de las muestras de suero de estos pacientes.

5.6. Descripción de las variables:

5.6.1. Diagrama de variables

Diagrama 1. diagrama de variables



5.6.2. Tabla de variables

Tabla 1. Tabla operacional de variables para el estudio de citoquinas en pacientes Post-COVID

VARIABLE			CLASIFICACIÓN			OBJETIVO CON EL QUE SE RELACIONA
NOMBRE	ETIQUETA	VALORES	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	POSICIÓN EN LA INVESTIGACIÓN	
Grupo	Grupo de paciente	1: Sd. Poscovid 2: Autoinmunidad 3: Sano	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	General
Edad	Edad del paciente en años	18-100	CUANTITATIVA (DISCRETA)	RAZÓN	INDEPENDIENTES	General
Genero	Genero del paciente	1: Hombre 2: Mujer	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	General
Peso	Peso del paciente en Kg	###	CUANTITATIVA (CONTINUA)	RAZÓN	INDEPENDIENTES	1
Talla	Talla del paciente en mts	###	CUANTITATIVA (CONTINUA)	RAZÓN	INDEPENDIENTES	1
IMC	Indice de masa corporal	###	CUANTITATIVA (CONTINUA)	RAZÓN	INDEPENDIENTES	1
Dx_peso	Diagnóstico de acuerdo al peso	1: normal 2: Sobrepeso 3: obesidad 4: Bajo peso	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	1
Tabac	Consumo de tabaco	1:Fumador 2: Exfumador 3: Nunca	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	1
Dx_autoimmune	Diagnóstico de enfermedad autoimmune	ABC	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	General
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos	###	CUANTITATIVA (CONTINUA)	RAZÓN	DEPENDIENTES	General
IL-2	Interlequina 2	###	CUANTITATIVA (CONTINUA)	RAZÓN	DEPENDIENTES	General
IL-9	Interlequina 9	###	CUANTITATIVA (CONTINUA)	RAZÓN	DEPENDIENTES	General

5.7. Técnicas de recolección de la información

5.7.1. Fuente de información

Fuente de información secundaria ya que se tomaron datos de los registros clínicos de manera retrospectiva de los pacientes Post-COVID incluidos en el estudio; datos de caracterización sociodemográfica, diagnósticos y resultados de estudios de laboratorios donde se incluyeron citoquinas. Estos estudios fueron obtenidos con el número de cédula de los pacientes, cabe hacer claridad que solo se tomaron los resultados de las citoquinas en estudio, ningún otro resultado de laboratorio de los pacientes fue incluido en la investigación.

5.7.2. Instrumentos de recolección de información

Historias clínicas y base de datos que permiten la sistematización de los resultados encontrados en la búsqueda de la fuente de información secundaria y se diseñó un instrumento que contiene todas las variables para su diligenciamiento en formato excel. Ejemplo de la base de datos que se usó se presenta en el anexo 1.

5.7.3. Proceso de obtención de información

Tabla 2. Proceso de obtención de información para el estudio de biomarcadores en

¿Qué?	Determinar los perfiles de citoquinas en suero de pacientes con SPC, para que esto permita diferenciarlos de pacientes con autoinmunidad, y de individuos sanos.
¿Quién?	Investigadores principales
¿Cómo?	<ul style="list-style-type: none">• Se realizó búsqueda activa en las historias clínicas de los pacientes adultos con antecedente de infección por SARS-COV-2 que asistieron a estos centros de consulta externa de los tres grupos descritos anteriormente (autoinmunidad, SPC y sanos), se tomaron datos de características clínicas, diagnósticos y resultado de citoquinas en suero.• Se realizó el análisis de los resultados de los biomarcadores solicitados por número de cedula, para así determinar los perfiles de estas citoquinas en cada uno de los grupos.
¿Cuándo?	La duración del estudio fue de siete meses calendario (7)

pacie
ntes
post-
COVI
D.

5.8. Prueba piloto

Se realizó una prueba piloto de la recolección de datos registrados en la historia clínica y la anonimización de los datos para construir la base de datos con 10 pacientes de cada uno de los grupos de estudio, esta fue realizada en Abril de 2022.

5.9. Control de errores y sesgos

Tabla 3. Control de errores y sesgos en la investigación

TIPO DE SESGO	DESCRIPCIÓN DE LA OCURRENCIA	FORMA DE CONTROL
Selección	Tasa de participación para los diferentes grupos de estudio	Prueba piloto para evaluar tendencias y resultados y de esta manera se modificó el planteamiento del estudio
Información	Error en la recolección y tabulación de los datos	Cada uno de las investigadoras principales diligencio la base de datos de todos los pacientes participantes y en los que identifico discrepancia se verifico en la fuente de información
Confusión	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con comorbilidades diferentes No se conoce el estado de seropositividad para otras enfermedades autoinmunes en los pacientes incluidos 	<p>-Exclusión de la variable, no se incluyó en el análisis</p> <p>-Se declara este sesgo, ya que no se conoce si efectivamente los pacientes sanos son verdaderamente sanos y si los pacientes con Síndrome post COVID no tienen una enfermedad autoinmune de base, ya que no se conoce su seropositividad</p>

5.10. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos:

Estudio de la población

Se realizó un estudio cross-sectional analítico en 145 pacientes con antecedente de infección por SARS-COV-2. Estos pacientes han estado en seguimiento en centros de consulta externa en Bogotá, Colombia y hacen parte de los pacientes en seguimiento por el centro de estudio de enfermedades autoinmunes (CREA). Las características sociodemográficas, algunos datos clínicos y el reporte del panel de citoquinas fueron obtenidos por la búsqueda activa en las historias clínicas de dichos pacientes.

Análisis estadístico

Para caracterizar a la muestra se realizó la descripción de las variables categóricas como género, grupo, diagnóstico de peso a través de la distribución de frecuencias absolutas y relativas; Para variables continuas como la edad y las citoquinas inflamatorias incluidas en el panel , se expresaron en términos de medianas y rangos intercuartílicos de acuerdo a la distribución de los datos, la cual se exploró por medio de la prueba de Shapiro Wilk, para esta investigación todas las variables continuas no distribuyen de manera normal.

Se utilizaron árboles de clasificación y regresión (CART) para evaluar las interacciones entre el diagnóstico de la enfermedad (Síndrome post-COVID, autoinmunidad y control sano) con las citoquinas. Se incluyeron todas las citoquinas que contaban con valores completos en todos los pacientes. Brevemente, CART es un enfoque no paramétrico en el que una serie de subdivisiones recursivas separan los datos por dicotomización. El objetivo es identificar, en cada paso de partición, la mejor variable predictiva y su mejor valor de división correspondiente mientras se optimiza un criterio estadístico. El nivel de significación del estudio se fijó en 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software R versión 4.0.1.

5.11. Plan de divulgación de los datos

Se pretende publicar los resultados y el análisis de los mismos en una revista indexada, adicionalmente es compartida y está reposará en el repositorio institucional de la Universidad del Rosario. Como requisito planteado por Funinderma, Clínica del Occidente y el centro de estudio de enfermedades autoinmunes (CREA), los resultados se han socializado con dichas instituciones.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

6.1. Evaluación del riesgo según la resolución 8430 de 1993

Según la resolución 8430 de 1993, la clasificación del estudio entra en la categoría de investigación de sin riesgo, es una investigación donde tomaremos datos de manera retrospectiva y no se realiza ninguna intervención.

6.2. Declaración de Helsinki

La declaración del Helsinki aplica para esta investigación ya que esta es una investigación epidemiológica, en la que se tiene que velar por los derechos en los datos al producir conocimiento, adicionalmente proteger los intereses de las personas que participan en la investigación.

Se declara bajo las premisas de la declaración de Helsinki que el beneficio y los mínimos riesgos están en proporcionalidad. Este estudio hace parte de un proyecto base del CREA, denominado BIOMA, este fue sometido a estudio por parte del comité de ética Anexo 2. como está establecido en la declaración.

No trabajamos con población vulnerable y de acuerdo al apartado de este documento que habla sobre la publicación y difusión de los resultados, declaramos que el estudio quedará en una base de datos disponible al público y que serán publicados los resultados positivos, negativos e inconclusos.

6.3. Conflictos de interés

Los investigadores principales no declaran conflictos de intereses ya que no los presentan.

6.4. Consentimiento informado

Como se mencionó anteriormente este estudio hace parte de un proyecto base del CREA (Centro de Estudios de Enfermedades Autoinmunes), denominado BIOMA por lo que los consentimientos informados reposan en una base de datos protegida por el CREA.

Se cuenta con el permiso de las Instituciones Prestadoras de Servicios para el uso del registro de la historia clínica para extracción los datos necesarios en la investigación y la realización de la base de datos final, base de datos a la que dichas IPS tiene acceso como parte del acuerdo para la realización de la investigación, sin embargo se logró la anonimización de los datos con el fin de garantizar que sean respetados los derechos de todas las personas cuya información reposa en las bases de datos, que se les garantice la protección de sus datos personales y su vida privada.

Los operadores de los datos obtenidos fueron los mismos autores principales de la investigación, por lo que la manipulación de los datos incluyendo aquella información considerada como estrictamente confidencial y que requieren una protección especial, solo fue manejada por los investigadores. La base de datos entregada a la IPS y la base de datos utilizada para el proceso de análisis estadístico tiene ya los datos anonimizados.

La técnica de anonimización utilizada es la eliminación de variables, eliminando entonces los datos de variables que pueden contener información sensible o de identificación directa y que se considera irrelevante para la respuesta de los ejes temáticos de la investigación como: nombre, documento de identidad, número telefónico, etc.

6.5. Principios de autoría y respeto por los derechos de autor

De acuerdo a la ley 23 de 1982 que habla de los derechos de autor, se protege y vela por citar adecuadamente los artículos y bibliografía utilizada, declaramos entonces conocer las normas de los principios de autoría y derechos de autor, para así mismo declarar que han

sido aplicadas.

7. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO.

7.1 Cronograma ver Anexo 3

7.2 Presupuesto ver Anexo 4

8. RESULTADOS

Las características generales de los pacientes con antecedente de infección por SARS-COV-2 se muestran en la tabla 4. 145 pacientes fueron incluidos en el estudio, del total de los pacientes incluidos en la muestra el 41% corresponden a pacientes con enfermedad autoinmune, 9% a individuos sanos o controles y el 50% restante a pacientes con SPC. La mediana de edad fue de 48 años, el 70% de los pacientes incluidos fueron mujeres; sólo el 30% tienen el peso dentro de límites normales; y casi el 60% de la muestra manifestaron no ser fumadores. El diagnóstico de autoinmunidad más frecuente es el de Artritis Reumatoide (AR), seguido del Lupus Eritematoso Sistémico (LES). La descripción de los marcadores inflamatorios incluidos en el panel de citoquinas de los pacientes SPC se muestra en la tabla 5.

El árbol de clasificación que se muestra en la figura 2 permite evidenciar los cuatro posibles perfiles de citoquinas que arrojó el análisis multivariante, la primera regla de clasificación en el árbol es el nivel de IL-9, lo que se puede observar es que el 100% de los pacientes con SPC tienen IL-9 >2.4 pg/ml, lo que permite concluir que esta citoquina distingue de manera perfecta a los pacientes que tienen SPC, mientras que el grupo de pacientes que hacen parte de los controles sanos y pacientes con autoinmunidad no tienen relación con esta interleuquina.

El segundo perfil de citoquinas que muestra el árbol de clasificación es de autoinmunidad, donde los pacientes tienen IL-9 baja, pero IL-2 alta (mayor de 1.3pg/ml) que corresponde al 32% de los pacientes que tienen IL-9 baja, lo que permite concluir que son los pacientes que presentan más altos los marcadores de inflamación, pero esta autoinmunidad no está relacionada con la IL-9.

El tercer perfil de citoquinas representado en el gráfico es el de alta probabilidad de autoinmunidad que son los pacientes que presentan IL-9 baja, IL-2 baja y la MCP-1 alta (>4.3pg/ml); y el cuarto y último perfil de citoquina es el de los individuos controles sanos

donde todos los 3 marcadores de inflamación están bajos. En la figura 1 se muestran la proporción de pacientes de cada uno de los grupos para cada uno de los perfiles de citoquinas.

Tabla 4. Caracterización sociodemográfica de los pacientes con antecedente de infección por SARS-COV-2.

Variable	Frecuencia
Edad (IQR)	48 (23-75)
Grupo (n)	
Síndrome post COVID	72
Autoinmunidad	60
Sanos	12
Sexo (%)	
Masculino	44 (30)
Femenino	101 (70)
Peso (%)	
Normal	39 (30)
Sobrepeso	54 (40)
Obesidad	32 (24)
Bajo peso	7 (5)
Consumo de tabaco (%)	
Fumador	10 (7)
Exfumador	48 (33)
Nunca	87 (60)
Diagnóstico autoinmunidad (%)	
AR	41 (68)
LES	11 (18)
SAF	3 (5)
Sjögren	3 (5)
ETA	2 (4)

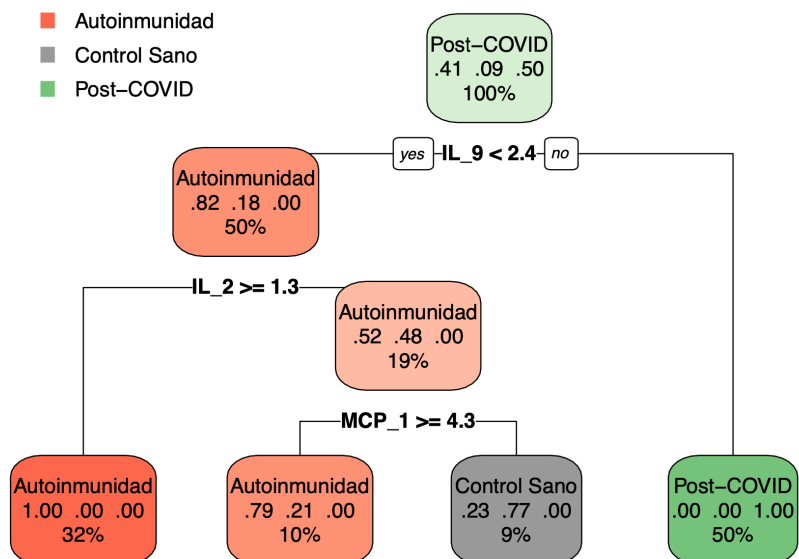
IQR: rango intercuartílico; AR: Artritis Reumatoide; LES: Lupus eritematosos sistémico, SAF: Síndrome antifosfolípido; ETA: Enfermedad tiroidea autoinmune

Tabla 5. Citoquinas inflamatorias en pacientes con Síndrome Post-COVID.

Citoquinas	Todos los pacientes
G_CSF	3.21 (2.86-4.57)
GM_CSF	2.40 (1.83-4.45)
IFN_a	2.80 (2.27-7.21)
IFN_y	3.00 (2.72-4.14)
IL_10	2.27 (1.85-3.59)
IL_12p70	2.96 (2.5-5.29)
IL_13	2.86 (2.44-4.26)
IL_17A	4.04 (3.67-5.81)
IL_1B	2.72 (2.40-6.59)
IL_4	2.60 (2.01-4.81)
IL_5	1.34 (1.04-3.11)
IL_6	3.11 (2.56-4.91)
IL_7	2.67 (2.27-3.93)
IL_8	3.47 (2.48-4.85)
IP_10	3.44 (2.45-5.68)
TNF	3.14 (2.86-4.89)
IL-2	2.55 (2.22-3.80)
MCP-1	4.57 (2.60-8.50)
IL-9	3.09 (2.74-5.98)

mediana en pg/ml (IQR). GCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; GMCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; INF: interferón; TNF: Factor de necrosis tumoral; MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos

Figura 2. Resultados del estudio, perfiles de citoquinas en pacientes Post-COVID.



9. DISCUSIÓN

El término “autoinflamatorio” se usó por primera vez en el año 1999 por Kastner et al. para referirse a una familia de trastornos caracterizados por inflamación recurrente que se manifiestan con fiebre prolongada en ausencia de enfermedades infecciosas. (41) Esta terminología buscaba unificar un concepto para todas esas enfermedades clínicas conocidas recientemente. Se identificaron diversos mecanismos en estas condiciones como la pérdida de inhibición en diversas vías de señalización y aumento en la activación de la inflamación. (42) Con el paso de los años, específicamente en la última década ha aumentado la disponibilidad de pruebas genéticas permitiendo así un mayor diagnóstico y tratamiento temprano de pacientes y así mismo un aumento en la conciencia de estas enfermedades. (43-44) La autoinmunidad es considerada como un defecto en el reconocimiento de lo propio. (45-46) Phetsouphanh et al. (47), encontró que la infección por COVID-19 produce un marcado estado inflamatorio y efectos duraderos en el sistema inmunitario tanto innato como adaptativo hasta 8 meses posteriores a la enfermedad.(45-46)

Este estudio discute el desbalance de citoquinas en pacientes con SPC, reportando cuatro perfiles de citoquinas representados en un árbol de clasificación (figura 2.). Niveles altos de IL-9 están relacionados directamente en pacientes con SPC, mientras que los pacientes con autoinmunidad e individuos sanos no tienen niveles elevados de esta citoquina inflamatoria; Por lo que se concluye que esta citoquina permite diferenciar a los pacientes con este síndrome; Además los niveles de IL-2 y MCP-1 elevados se asociaron a grupos de pacientes con autoinmunidad. Los individuos sanos mostraron en todos los biomarcadores inflamatorios menores niveles en comparación con el resto de pacientes incluidos.

Los datos sobre los perfiles de citoquinas son controvertidos ya que en algunos informes se ha mostrado la similitud de los perfiles de citoquinas de los pacientes con SPC y los pacientes con autoinmunidad por la propia fisiopatología del SPC , sin embargo, la heterogeneidad de los resultados de citoquinas entre los estudios ha impedido encontrar un perfil específico para cada grupo de estudio. En este caso la hipótesis de los perfiles de citoquinas planteada inicialmente no se cumplió, porque se esperaba encontrar perfiles de citoquinas similares en SPC y en autoinmunidad. Sin embargo, sí se logró identificar la citoquina que podría diferenciar a los pacientes con SPC, estas citoquinas inflamatorias nos muestran en conjunto el desbalance inmunitario, la persistencia de reacciones inflamatorias, el mimetismo autoinmune que pueden contribuir al desarrollo del SPC.

La enfermedad por COVID-19 induce la conversión de células Th vírgenes a células Th9,

estimulando así la producción de IL-9 (50). En estudios anteriores se observó un aumento significativo en las células Th 9 en comparación con controles pre pandémicos y se ha descrito a su vez las respuestas Th9 medidas por la producción de IL-9 están implicadas en la inflamación tisular y en enfermedades inmunomediadas como la autoinmunidad (47). Apoyando esta suposición el estudio mostró que los niveles de IL-9 se encuentran francamente elevados lo que puede estar relacionado con el aumento de la células Th9 productoras de IL-9, sin embargo a diferencia de estos estudios esta citoquina no se relaciona con autoinmunidad, si no más bien con SPC. Orologas-Stavrou et.al mostraron una relación Th9/Th7 alta asociada con la persistencia de una reacción inflamatoria generalizada 2 meses después de la infección aguda, de lo que podemos concluir que la persistencia de las células Th9 en el tiempo, explica la positividad de la IL-9 en los pacientes con SPC (51)

El estudio encontró concentraciones significativamente más bajas en las citoquinas inflamatorias de los individuos sanos, ya que sus homeostasis inflamatoria estaba en balance, consistente con otros estudios (20, 47); Pero también observamos un aumento de citoquinas inflamatorias en SPC (IL-6, IL-17A, IL-1 e IL-13) lo que está en línea con estudios anteriores es decir que confirmamos observaciones previas (47). Estudios basados en población general han demostrado asociaciones entre altas concentraciones de marcadores inflamatorios circulantes y síntomas del SPC, sin embargo este no era el objetivo de nuestro estudio, pero sí se logró identificar que hay un aumento marcado de estos marcadores inflamatorios, pero como se comentó anteriormente no hay un perfil de citoquinas específico para los pacientes con SPC, por lo que la identificación de estos perfiles de biomarcadores que están asociados con la inflamación crónica, puede ayudarnos a comprender cómo se desarrolla el SPC y como se puede diferenciar de los individuos sanos.

10. CONCLUSIÓN

La IL-9 es una citoquina con efectos proinflamatorios y en algunos escenarios efectos antiinflamatorios, es altamente expresada en los pacientes con SPC, a diferencia de los pacientes con autoinmunidad y controles sanos, lo que permite en un futuro distinguir dichos pacientes. Es por esto que es importante realizar una medición longitudinal en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 y así determinar de forma temprana la posible aparición del SPC.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Secretaria de sanidad; 2021.
2. Lei Q, Li Y, Hou H, Wang F, Ouyang Z, Zhang Y et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. *Allergy*. 2020;76(2):551-561.
3. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-COV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(4):102792.
4. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-COV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(4):102792.
5. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-COV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(4):102792.
6. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Covid-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(7):2611–9.
7. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Covid-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(7):2611–9.
8. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. Covid-19 and immunological dysregulation: Can autoantibodies be useful? *Clinical and Translational Science*. 2021;14(2):502–8.
9. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. Covid-19 and autoimmune diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 2020;33(2):155–62.
10. *Alertas y Actualizaciones Epidemiológicas (2022) Alertas y actualizaciones epidemiológicas | OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*.
11. Cortis D. On determining the age distribution of covid-19 pandemic. *Frontiers in Public Health*. 2020;8.
12. Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Le Infezioni in Medicina*. 2021 Mar;29(1):20-36. PMID: 33664170
13. Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long covid or post covid-19 syndrome. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;55:103268.

14. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long Covid and chronic covid syndromes. *Journal of Medical Virology*. 2020;93(3):1242–3.
15. Venkatesan P. Nice guideline on Long Covid. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(2):129.
16. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long covid: A meta-analysis and systematic review. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022
17. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez J-M, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute covid-19 syndrome. incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *Journal of Infection*. 2021;82(3):378–83.
18. Batiha GE-S, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of post-COVID syndromes: A new perspective. *Virology Journal*. 2022;19(1).
19. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283–8.
20. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C, Freitag H, Wittke K, Bauer S, et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in post COVID syndrome correlate with symptom severity. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
21. (Peter AE, Sandeep BV, Rao BG, Kalpana VL. Calming the storm: Natural immunosuppressants as adjuvants to target the cytokine storm in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;11.)
22. Peter AE, Sandeep BV, Rao BG, Kalpana VL. Calming the storm: Natural immunosuppressants as adjuvants to target the cytokine storm in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;11.
23. Cron RQ, Goyal G, Chatham WW. Cytokine storm syndrome. *Annual Review of Medicine*. 2022;74(1).
24. Molina FJ, Botero LE, Isaza JP, Cano LE, López L, Hoyos LM, et al. Cytokine levels as predictors of mortality in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: Case-control study nested within a cohort in Colombia. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.

25. Cron RQ, Goyal G, Chatham WW. Cytokine storm syndrome. *Annual Review of Medicine*. 2022;74(1).
26. Cron RQ, Goyal G, Chatham WW. Cytokine storm syndrome. *Annual Review of Medicine*. 2022;74(1).
27. Cron RQ, Goyal G, Chatham WW. Cytokine storm syndrome. *Annual Review of Medicine*. 2022;74(1).
28. Arenas-Ramirez N, Woytschak J, Boyman O. Interleukin-2: Biology, design and application. *Trends in Immunology*. 2015;36(12):763–77.)
29. Luo XH, Zhu Y, Mao J, Du RC. T cell immunobiology and cytokine storm of Covid-19. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2020;93(3)).
30. Rojas-Zuleta WG, Sanchez E. Il-9: Function, sources, and detection. *Methods in Molecular Biology*. 2017;:21–35).
31. Do-Thi VA, Lee J-O, Lee H, Kim YS. Crosstalk between the producers and immune targets of IL-9. *Immune Network*. 2020;20(6).
32. Neurath MF, Finotto S. Il-9 signaling as key driver of chronic inflammation in mucosal immunity. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016Mar;29:93–9.
33. Noelle RJ, Nowak EC. Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(10):683–7.
34. Deng Y, Wang Z, Chang C, Lu L, Lau CS, Lu Q. Th9 cells and IL-9 in autoimmune disorders: Pathogenesis and therapeutic potentials. *Human Immunology*. 2017;78(2):120–8.
35. Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, Rabiemajd S, Mosayebi G. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine*. 2021;137:155323.
36. Jin Z, Zheng E, Sareli C, Kolattukudy PE, Niu J. Monocyte chemotactic protein-induced protein 1 (MCP-1): A key player of host defense and Immune Regulation. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
37. Young BE, Ong SW, Ng LF, Anderson DE, Chia WN, Chia PY, et al. Viral dynamics and immune correlates of coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;73(9).
38. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in

- disease. *International Immunopharmacology*. 2021;101:107598.
39. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, Perretti M, Teixeira MM. Resolution of inflammation: What controls its onset? *Frontiers in Immunology*. 2016;7.
40. Hirano T, Murakami M. Covid-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity*. 2020;52(5):731–3.
41. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory Disease Reloaded: a Clinical Perspective. *Cell*. 2010;140(6):784–790. 163.
42. The international fmf consortium. ancient missense mutations in a new member of the Roret gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The international FMF consortium. *Cell*. 1997;90:797–807.
43. Shuwa HA, Shaw TN, Knight SB, et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. *Med*. 2021;2 (6):720–735.e4.
44. Juan-Manuel A, María H, Santiago B, Manuel R. Is post-COVID syndrome an autoimmune disease?, *Expert Review of Clinical Immunology*, (2022) 18:7, 653-666
45. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(2):210–216
46. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018;95:100–123
47. Acosta-Ampudia Y, Anaya J-M. Reply to cimolai: post-COVID syndrome and autoimmunity. *J Infect Dis*. 2022.
48. Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate postacute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881–895.e20
49. Jabeen R, Kaplan MH. The symphony of the ninth: the development and function of Th9 cells. *Curr Opin Immunol* 2012; 24:303–7.
50. Tan Y, Tang F. SARS-CoV-2-mediated immune system activation and potential application in immunotherapy. 2021;41(2):1167–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/med.21756>
51. Orogas-Stavrou N, Politou M, Rousakis P, et al. Peripheral blood immune profiling of

convalescent plasma donors re- veals alterations in specific immune subpopulations even at 2 months post SARS-CoV-2 infection. *Viruses* **2020**; 13:26.

12. ANEXOS

Anexo 1. Ejemplo base de datos proyecto de investigación

No.	ID	Grupo	Sexo	Edad	Peso	Talla	Imc	Dx peso	Tabac	Dx autoinmune1	G	CSF	GM	CSI	IFN a	IFN y	IL 10	IL 12p70	IL 13	IL 17A	IL 1B	IL 2	IL 4	IL 5	IL 6	IL 7	IL 8	IL 9	IP 10	MCP 1	RANTES	TNF
1	101f	1	1	27	100,0	1,88	28,3	2	1		0	3,424	2,769	3,360	3,115	2,671	3,210	2,938	4,209	2,873	2,626	2,688	1,501	3,243	2,965	3,610	3,305	4,308	3,704	10,734	3,289	
2	417f	2	2	65	50,0	1,55	20,8	1		2 Artritis Reumatoidea	0,059	2,694	3,253	0,000	1,123	0,177	0,423	3,391	3,102	3,922	2,358	0,286	0,000	0,703	0,974	0,000	0,000	4,498	9,490	2,767		
3	525f	3	2	40	55,0	1,58	22,0	1	3		0	3,385	2,818	4,723	3,201	2,273	3,182	2,857	4,248	3,087	2,740	2,010	2,966	3,113	2,714	3,006	4,183	3,259	4,539	10,684	3,068	

Anexo 2. Aprobación comité de ética



Universidad del
Rosario

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

MIEMBROS

JUAN GUILLERMO PÉREZ CARRERO
MÉDICO BIOÉTICISTA;
PRESIDENTE (E) - SECRETARIO TÉCNICO

CARLOS ALBERTO CALDERÓN
MÉDICO; MSc. FARMACOLOGÍA

CARLOS ENRIQUE TRILLOS
MÉDICO CIRUJANO; MSc. EPIDEMIOLOGÍA

CARLOS GUILLERMO CASTRO
ABOGADO; Esp. DERECHO MÉDICO SANITARIO

CAROLINA BLANCO FALLA
FISIOTERAPIA; MSc SALUD OCUPACIONAL

JAID CONSTANZA ROJAS
BACTERIOLOGA; MSc. SALUD PÚBLICA;
MSc. BIOÉTICA

KATHERIN QUINTERO PARRA
QUÍMICA FARMACÉUTICA

LUISA FERNANDA RAMÍREZ
PSICÓLOGA- PhD PSICOLOGÍA SOCIAL Y DE LA
SALUD

LUIS FERNANDO SÁNCHEZ HUERTAS
ABOGADO; PhD DERECHO

MAGDA MILENA GAVIRIA
BIÓLOGA; MSc EN BIOLOGÍA

MARTHA ROCÍO TORRES NARVÁEZ
FISIOTERAPEUTA, MSc BIOÉTICA

RAMÓN FAYAD NAFFAH
LIC. EDUCACIÓN PhD MATEMÁTICAS

JOHANNA MAYERLY GONZÁLEZ
AUXILIAR ADMINISTRATIVA

DVN021-1-041

Bogotá D. C., 3 de mayo de 2017

Doctora

Carolina Ramírez Santana

Investigadora Principal

Estudio: "Biomarcadores en Autoinmunidad – BIOMA"

Centro donde se desarrolla el estudio: Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA -
Universidad del Rosario

Bogotá D. C.

Respetada doctora Carolina:

El Comité de Ética de Investigación evaluó el protocolo "Biomarcadores en Autoinmunidad – BIOMA" en la sesión día jueves 26 de marzo de 2017.

Luego de haber tenido en cuenta las observaciones efectuadas, el Comité de Ética en Investigación, APRUEBA el protocolo en referencia junto con toda la información anexa.

Para el comité de ética es importante acompañarlo durante la ejecución del estudio. Por favor no dude en contactarnos en caso de tener alguna inquietud o de necesitar apoyo para el análisis de alguna situación específica.

En aras de documentar este proceso le agradecemos nos envíe un informe de avance el 2 de octubre de 2017. De igual forma le recomendamos notificar cualquier modificación en la ejecución del estudio no expuesta en la aprobación inicial del proyecto.

Este Comité se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 008430 de 1993 y 002378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Igualmente, se siguen las normas contempladas en la declaración de Helsinki (Seúl, Corea 2008) y de la Conferencia Mundial de armonización para las Buenas Prácticas Clínicas.

Cordialmente,

JUAN GUILLERMO PÉREZ MD, MSc
Presidente (E), Secretario Técnico
Comité de Ética en Investigación (CEI)

c.c. Archivo-Proyecto: Johanna González

Anexo 3. Cronograma del proyecto de investigación

	Cronograma de actividades proyecto de investigación programa especialización epidemiología						
	Fecha: 22/10/2022						
	Dirección de investigación e innovación						
Duración de la investigación en meses	7 meses						
NOMBRE DE LA ACTIVIDAD	mar-22	abr-22	may-22	jun-22	jul-22	ago-22	sept-22
Elaboración del protocolo y aprobación del mismo	X						
Elaboración marco teórico	X	X					
Prueba piloto		X					
Realización base de datos			X	X			
Análisis estadístico de los datos					X		
Resultados						X	
Realización del escrito							X
Presentación y publicación en revistas indexadas							X

Anexo 4. Presupuesto proyecto de investigación

UNIVERSIDAD CES Un compromiso con la excelencia www.universidadces.edu.co		FORMATO PRESUPUESTO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN												
Fecha: 22/10/2022														
PROCESO		Investigación e Innovación												
TÍTULO DEL PROYECTO:														
DESBALANCE DE CIQUINAS EN PACIENTES CON SÍNDROME POST COVID. UN ESTUDIO TRANSVERSAL														
PRESUPUESTO GENERAL														
RUBROS	DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN ENNOVACIÓN								ENTIDADES FINANCIADORAS					
	FUNNORIMA		CREA		ENTIDAD 4									
PERSONAL CIENTIFICO	Dinero													
PERSONAL DE APOYO	\$	34.927.560,00	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-		
VAJES	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-		
SALIDAS DE CAMPO	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-		
EVENTOS CIENTÍFICOS	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-		
EQUIPOS Y SOFTWARE	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-		
MATERIALES	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-		
SERVICIOS TÉCNICOS	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-		
BIBLIOGRAFÍA	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-		
PUBLICACIONES Y PATENTES	\$	2.000.000	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-		
TOTAL	\$	38.927.560,00	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-	\$	-		
PRESUPUESTO DETALLADO														
PERSONAL CIENTIFICO							DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN ENNOVACIÓN		FUNNORIMA		ENTIDAD 3		ENTIDAD 4	
Nombre del participante	Nivel máximo de formación	Actividades a realizar en el proyecto	Horas mensuales dedicadas al proyecto	N° de meses	Valor/Hora		Dinero	Dinero	Especie	Dinero	Especie	Dinero	Especie	
SOFIA CALDERÓN	Pregrado 16 años	INVESTIGADORA PRINCIPAL	32	5	\$ 53.316	\$	8.530.560							
MARIA PAULA RODRIGUEZ MARANJÓ	Pregrado 16 años	INVESTIGADORA PRINCIPAL	32	5	\$ 53.316	\$	8.530.560							
WENDY BARRÓN ANGARITA	Pregrado 16 años	INVESTIGADORA PRINCIPAL	32	5	\$ 53.316	\$	8.530.560							
MANUEL ROJAS	Pregrado 16 años + Especialización 6 años	TUTOR METODOLÓGICO	12	6	\$ 77.799	\$				\$	4.687.940			
CAROLINA RAMÍREZ	Pregrado 16 años + Especialización 6 años	TUTOR TEMÁTICO	12	6	\$ 77.799	\$				\$	4.687.940			
PERSONAL DE APOYO							DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN ENNOVACIÓN		ENTIDAD 2		ENTIDAD 3		ENTIDAD 4	
Rol en el proyecto	Nombre del participante	Nivel máximo de formación	Actividades a realizar en el proyecto	Horas mensuales dedicadas al proyecto	N° de meses	Valor/Hora	Dinero	Dinero	Especie	Dinero	Especie	Dinero	Especie	
VAJES							DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN ENNOVACIÓN		ENTIDAD 2		ENTIDAD 3		ENTIDAD 4	
Lugar de origen	Lugar de destino	N° de días	N° de personas	Valor ticket por persona	Valor estadía por persona	Objetivo del viaje	Justificación	Dinero	Dinero	Especie	Dinero	Especie	Dinero	Especie
SALIDAS DE CAMPO							DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN ENNOVACIÓN		ENTIDAD 2		ENTIDAD 3		ENTIDAD 4	
Descripción	Cantidad	Valor unitario	Justificación				Dinero	Dinero	Especie	Dinero	Especie	Dinero	Especie	
EVENTOS CIENTÍFICOS							DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN ENNOVACIÓN		ENTIDAD 2		ENTIDAD 3		ENTIDAD 4	
Descripción	Cantidad	Valor unitario	Justificación				Dinero	Dinero	Especie	Dinero	Especie	Dinero	Especie	