

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI SARS-CoV-2, SU  
RELACIÓN CON GRUPOS ETARIOS Y SU RELACIÓN  
CON EL CUESTIONARIO FRAIL”**

**Por**

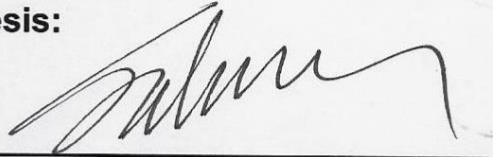
**DR. DANIEL DEL ÁGUILA MONTEMAYOR**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN GERIATRÍA CLÍNICA**

**DICIEMBRE, 2020**

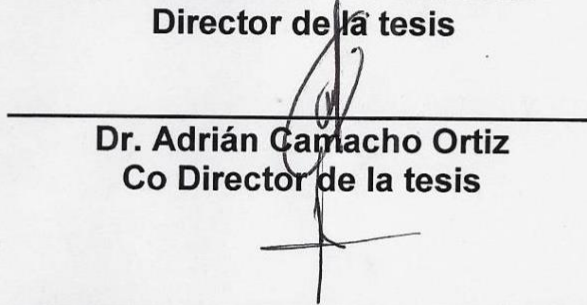
**“NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI SARS-CoV-2, SU  
RELACIÓN CON GRUPOS ETARIOS Y SU RELACIÓN  
CON EL CUESTIONARIO FRAIL”**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dr. Ricardo Salinas Martínez  
Director de la tesis**

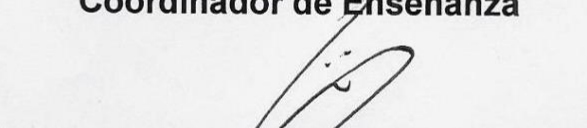


---

**Dr. Adrián Camacho Ortiz  
Co Director de la tesis**

---

**Dr. Abraham Antonio Vázquez García  
Coordinador de Enseñanza**



---

**Dr. Eduardo Pérez Alba  
Coordinador de Investigación y tutor**



---

**Dr. Ricardo Salinas Martínez  
Profesor Titular del Programa**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Patricia y Jaime, quienes no sólo formaron los cimientos para hacer de mí esta persona, si no también han sido mi inspiración y apoyo durante toda la vida. No existen palabras para demostrar todo el agradecimiento que les tengo.

Madre, no hubiera podido llegar hasta aquí si no fuera por ti, muchas gracias.

Padre, trato cumplido.

A mi hermano Jaime, quien me ha enseñado que, con esfuerzo, lucha y tenacidad, todo es posible en esta vida.

A mis abuelos, Hilda y Santiago, quiénes siempre han estado de manera incondicional conmigo y que fueron una gran inspiración para realizar esta especialidad.

A mi pareja Gisela, por acompañarme y hacer de todos estos días los mejores. Por hacerme una mejor persona cada día y demostrarme que la superación es un reto de todos los días y que con dedicación y perseverancia las cosas son aún mejores.

A todos los maestros que han participado en mi formación, pero en especial al Dr. Ricardo Salinas Martínez, por su calidez desde el primer día y por

siempre querer hacernos mejores médicos, pero, sobre todo, mejores personas.

A mis compañeros de generación, con quienes compartí experiencias, momentos únicos y se volvieron parte fundamental de mi vida.

Al personal del CREAM, por demostrarme lo que significa compañerismo y por hacer agradables todos los momentos compartidos.

Finalmente quiero agradecer al servicio y laboratorio de Infectología. En especial al Dr. Eduardo Pérez Alba y al Dr. Adrián Camacho Ortiz, por brindarme la confianza y la posibilidad de realizar este estudio.

# TABLA DE CONTENIDO

| Capítulo I                  | Página |
|-----------------------------|--------|
| 1. RESÚMEN .....            | 11     |
| Capítulo II                 |        |
| 2. INTRODUCCIÓN .....       | 16     |
| Capítulo III                |        |
| 3. MARCO TEÓRICO .....      | 18     |
| Capítulo IV                 |        |
| 4. INVESTIGACIÓN .....      | 34     |
| Capítulo V                  |        |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS ..... | 36     |
| Capítulo VI                 |        |
| 6. RESULTADOS .....         | 41     |
| Capítulo VII                |        |
| 7. DISCUSIÓN .....          | 49     |
| Capítulo VIII               |        |
| 8. CONCLUSIÓN .....         | 52     |

Capítulo IX

|                |    |
|----------------|----|
| 9. ANEXOS..... | 54 |
|----------------|----|

Capítulo X

|                      |    |
|----------------------|----|
| 10.BIBLIOGRAFÍA..... | 64 |
|----------------------|----|

Capítulo XI

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO..... | 73 |
|---------------------------------|----|

## INDICE DE TABLAS

| <b>Tabla</b>  | <b>Página</b> |
|---|---------------|
| 1. Características generales.....                                       | 45            |
| 2. Proporción de pacientes con IgG positivos por edad y fragilidad..... | 47            |
| 3. Modelo de regresión logística.....                                   | 48            |

## INDICE DE FIGURAS

| <b>Figura</b>                        | <b>Página</b> |
|--------------------------------------|---------------|
| 1. Diagrama de cajas y bigotes ..... | 46            |

## LISTA DE ABREVIATURAS

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**COVID-19:** Enfermedad por coronavirus 2019

**SARS-CoV-2:** Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo

**RNA:** Ácido ribonucleico

**CoVs:** Coronavirus

**ORF:** Marco de lectura abierto (Open Reading Frame)

**S:** Proteína Spike

**E:** Envoltura viral

**M:** Proteína de membrana

**N:** Nucleocápside

**HE:** Hemaglutinina esterasa

**ACE2:** Enzima convertidora de angiotensina 2

**ADAM17:** Metaloproteinasas 17

**IL-6:** Interleucina 6

**HAS:** Hipertensión arterial sistémica

**DM2:** Diabetes mellitus tipo 2

**PCR:** Reacción en cadena de la Polimerasa

**PRR:** Receptores de reconocimiento de patógenos

**TLR:** Receptor similar a toll

**RLR:** Receptores parecidos a genes inducibles de ácido retinoico

**NLR:** Receptores parecidos al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos

**IRF:** Factores reguladores de interferones

**IFN:** Interferón

**TNF:** Factor de necrosis tumoral

**CRP:** Proteína C reactiva

# **CAPÍTULO I**

## **RESUMEN**

**Dr. Daniel Del Águila Montemayor**

**Diciembre 2020**

**Universidad Autónoma de Nuevo León**

**Título: Niveles de anticuerpos anti SARS-CoV-2, su diferencia en grupos etarios y su relación con el cuestionario FRAIL.**

**Número de páginas: 73**

**Candidato al grado de MEDICO ESPECIALISTA en Geriatria Clínica**

**Área de estudio: Geriatria/Infectología**

En Diciembre de 2019, se registraron una serie de casos de neumonía causados por un betacoronavirus nuevo, nombrado SARS-CoV- 2 .<sup>1 2</sup> A inicios de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró un estado de emergencia sanitaria de carácter internacional. Durante la tercera semana de Noviembre de 2020, se diagnosticaron 1.6 millones de nuevos casos y 22,000 nuevas muertes a nivel mundial.

Hasta el momento se desconocen las causas específicas por las cuales los adultos mayores de 60 años representan uno de los grupos etarios con mayor riesgo para desenlaces adversos de la infección (hospitalización, ingreso a unidades de terapia intensiva y muerte).<sup>5</sup>

Durante el proceso de envejecimiento el organismo experimenta una disminución progresiva y natural de las funciones biológicas.<sup>24</sup> Con los cambios asociados a la

edad, el sistema inmunológico sufre alteraciones que afectan la activación inmunológica, regulación y resolución de los procesos infecciosos.<sup>6</sup> El envejecimiento inmunológico es también conocido como inmunosenescencia.

La evidencia actual reporta desenlaces adversos en este grupo etario, sin embargo, el envejecimiento no puede ser conceptualizado únicamente por la edad cronológica. En este aspecto el síndrome de fragilidad tiene un papel crucial en el fenotipo de envejecimiento de cada persona. Las consecuencias del desarrollo de este síndrome incluyen un aumento en la vulnerabilidad para la dependencia y/o mortalidad al exponerse a cualquier factor estresante,<sup>48</sup> como lo es la infección por SARS-CoV-2. Se ha postulado que los cambios en el sistema inmunológico son uno de los factores determinantes en el desarrollo de la fragilidad, ya que este último, se acompaña de un estado inflamatorio constante.

La relación que existe entre el síndrome de fragilidad, respuesta y desenlaces de COVID-19, no ha sido estudiada hasta la fecha.

**Objetivo:** Determinar si existe una diferencia entre la producción de anticuerpos IgG contra la nucleocápside de SARS-CoV-2 entre los pacientes con fragilidad.

**Material y métodos:** Se realizó un cálculo de muestra utilizando una fórmula de estimación de media en dos poblaciones con un poder de 80% y un alfa de 0.05, obteniendo una muestra total de 108 pacientes, todos ellos con antecedente de infección por SARS-CoV-2 confirmada por prueba de PCR, realizada  $90 \pm 15$  días previo a la toma de muestra de sangre venosa para la cuantificación de anticuerpos IgG contra la nucleocápside de SARS-CoV-2 y a la aplicación del cuestionario

FRAIL. Los individuos fueron invitados vía telefónica por parte del tesista y citados el día convenido entre las dos partes en el edificio AEMA (Alta Especialidad y Medicina Avanzada) perteneciente al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Posterior a la firma de consentimiento informado, se llevó a cabo la toma de muestra sanguínea por punción venosa y el cuestionario FRAIL. La cuantificación de anticuerpos se realizó por quimioluminiscencia por medio de la plataforma Architect de Abbott de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Finalmente se volvió a contactar a los participantes para informar por vía telefónica los resultados.

**Análisis estadístico:** Se realizó estadística descriptiva por medio de medianas y rangos intercuartiles. Los parámetros de laboratorio y clínicos se compararon utilizando  $\chi^2$  para aquellas variables que sean categóricas (incluyendo la presencia o ausencia de anticuerpos) y la prueba de U de Mann-Whitney para las variables continuas (incluyendo las unidades arbitrarias o valor índice de los anticuerpos IgG). El análisis estadístico se realizó por SPSS para Windows (versión 23.0; SPSS). Un valor de  $P < .05$  se considera significativo para representar una diferencia. Finalmente se realizó un modelo de regresión que ajustó las posibles variables confusoras en asociaciones encontradas en el análisis univariado.

**Resultados:** Se evaluaron un total de 109 pacientes adultos  $\geq 55$  años, 46 de ellos menores de 60 años (63% mujeres) y 63 pacientes  $\geq 60$  años (42.9% mujeres). HAS y DM fueron las enfermedades de mayor prevalencia en ambos grupos.

45 (97.8%) de pacientes menores de 60 años y 58 (92%) obtuvieron una cantidad de anticuerpos por arriba del punto de corte (1.4 índice) y por lo tanto fueron considerados como positivos. La mayoría de los individuos de ambas poblaciones obtuvieron un índice  $\geq 4$ .

No se encontró ningún paciente frágil (FRAIL  $\geq 3$  puntos) en individuos menores de 60 años, mientras que en el grupo de 60 años o más, se identificaron 6 (13%). Un resultado entre 1 y 2 puntos del cuestionario FRAIL, fue lo más común en ambos grupos (43.5% <60 años vs 50.8%  $\geq 60$  años), resultados compatibles con pre-fragilidad. Se obtuvo una relación estadísticamente significativa ( $P = .043$ ) entre el estado de fragilidad y la cantidad de anticuerpos en el grupo de adultos mayores. Al realizar el modelo de regresión logística se observó que tanto el estado de pre-fragilidad, como la cantidad de anticuerpos dependen de la pérdida de peso  $\geq 5\%$  en el último año (Reactivo 5 del cuestionario FRAIL).

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en este estudio observacional prospectivo muestran que la cantidad de anticuerpos contra la nucleocápside de SARS-CoV-2 depende de la severidad de la enfermedad que experimentó cada individuo, medido clínicamente por la pérdida de peso  $\geq 5\%$  durante el transcurso de la infección, por lo que la edad y la fragilidad no son factores predisponentes en el desarrollo de anticuerpos. Por otra parte, el impacto de la pérdida de peso a consecuencia de la severidad de la enfermedad no sólo influye en la respuesta inmunológica, también predispone al desarrollo de pre-fragilidad en los individuos, por lo que las consecuencias y secuelas que tendrá esta enfermedad en los fenotipos del envejecimiento, esta aún por verse.

## CAPÍTULO II

### INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se registraron una serie de casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, cuyas características clínicas asemejaban a neumonía de origen viral.<sup>1</sup> Se trata de un nuevo tipo de infección respiratoria aguda causada por un betacoronavirus, nombrado SARS-CoV-2.<sup>2</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró en 2020 que la enfermedad causada por este virus se trataba de una emergencia sanitaria de carácter internacional, ya que para el 25 de febrero de 2020, se habían reportado 81,109 casos confirmados a nivel mundial.<sup>3</sup> Para abril de 2020 esta patología había causado más de 350,000 muertes a nivel mundial, de las cuales el 74% pertenecen a personas mayores de 65 años. De acuerdo con los últimos reportes por la OMS, tan solo en la tercera semana de Noviembre, se reportaron alrededor de 4 millones de nuevos casos a nivel mundial y mas de 67,000 muertes, específicamente hablando de la región de las Américas, en esa misma semana se reportaron 1.6 millones de nuevos casos y más 22,000 nuevas muertes, correspondiendo a un aumento del 11 y 15% respectivamente en comparación con la semana anterior. La mayoría de esos casos fueron reportados en Estados Unidos de América, con más de 1.1 millones de nuevos casos, seguido por Brasil y México.<sup>4</sup> Los adultos mayores presentan un mayor riesgo en la infección por SARS-CoV-2 debido a la disminución en la función del sistema inmunológico, así como a la multimorbilidad de este grupo etario. Los mayores de 65 años representan la mitad

de los ingresos hospitalarios relacionados a COVID-19, más de la mitad de los ingresos a Unidades de Terapia Intensiva y más del 80% de muertes, de acuerdo con reportes de Estados Unidos y China. <sup>5</sup>

Durante el envejecimiento el organismo experimenta múltiples cambios en todos los niveles biológicos. Estas modificaciones incluyen al sistema inmunológico, cuyos cambios durante el transcurso del envejecimiento han recibido el nombre de inmunosenescencia. De manera general estos cambios resultan en una protección inadecuada a las infecciones, debido a que el balance entre la activación inmunológica, regulación y resolución de la infección pueden alterarse conforme avanza la edad. <sup>6</sup>

El síndrome de fragilidad es uno de los factores que pueden predisponer alteraciones en el fenotipo de envejecimiento. Una de las características principales de la fragilidad es agotamiento de la reserva fisiológica, aumentando el riesgo de caídas, hospitalizaciones, institucionalizaciones y mortalidad. Existen diversos factores precipitantes para el desarrollo de este síndrome, se ha propuesto que el aumento en la cantidad de citocinas pro inflamatorias tiene una participación crucial, este aumento es secundario a los cambios provocados por la inmunosenescencia. Hasta el momento se desconocen las razones exactas por las que este virus es más peligroso en pacientes geriátricos, sin embargo, se sabe que la edad por sí sola es por mucho el factor de riesgo más importante para mortalidad en esta infección.<sup>7</sup> Sin embargo, algunos de los factores determinantes en la respuesta, resolución y desenlace de la infección, son en definitiva, los cambios asociados al envejecimiento, la inmunosenescencia y el síndrome de fragilidad.

## CAPÍTULO III

### MARCO TEÓRICO

Los Coronavirus (CoVs) son una familia de virus de cadenas largas positivas (27.9-31 kb) de RNA.<sup>8</sup> Fueron descubiertos en la década de 1960 y clasificados dentro de la familia *Coronaviridae*. Se considera a esta la familia más grande dentro del orden de los *Nidovirales*.

*Coronaviridae*, abarca dos subfamilias *Orthocoronavirinae* y *Torovirinae*; dentro de la primera se incluyen cuatro géneros: alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus.<sup>9</sup>

Los hospederos más comunes de los CoVs son generalmente mamíferos y aves, aunque también es común encontrarlos en camellos, ganado vacuno, murciélagos y otros animales. Los Alphacoronavirus y betacoronavirus infectan únicamente a mamíferos, incluyendo murciélagos, causando enfermedades gastrointestinales en animales y enfermedades respiratorias en seres humanos; gammacoronavirus y deltacoronavirus generalmente causan enfermedades en aves, aunque algunos de ellos también son capaces de infectar mamíferos.

Los primeros CoVs descubiertos en humanos fueron HCoV-229E y HCoV-OC43, los cuales al igual que HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 inducen enfermedad de vías aéreas superiores leves en hospederos inmunocompetentes, aunque en niños y adultos mayores pueden causar infecciones severas.<sup>10</sup> Sin embargo, existen dos virus altamente patogénicos que causan síndromes respiratorios severos, el primero descubierto en 2002 y responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-

CoV) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) cuyo brote se presentó en 2012.<sup>9,11</sup> Todos los CoVs altamente patogénicos en humanos, se encuentran dentro del grupo  $\beta$ , SARS-1 y SARS-2 pertenecen al linaje B ( $\beta$ b, ahora llamado Sarbecovirus) y MERS forma parte del linaje C ( $\beta$ c, ahora llamado Merbecovirus),<sup>11</sup> todos ellos comparten origen animal. SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 y HCoV-229E se considera que fueron originados en murciélagos, mientras que HCoV-OC43 y HKU1 en roedores.<sup>10</sup>

Los CoVs, incluido el más recientemente descubierto SARS-CoV-2, son esféricos, poseen una cadena sencilla de RNA, que se caracterizan por proyecciones de proteínas en pico desde la superficie del virión. Tanto la forma esférica, como las proyecciones protéicas son las razones por las cuales fueron denominados coronavirus, derivado de la palabra “corona” del Latín.<sup>9</sup>

En general la familia de Sarbecovirus, posee un amplio marco de lectura abierto (open reading frame, ORF) 5', que contempla dos terceras partes del genoma y codifica dos lipoproteínas que contienen 16 enzimas no estructurales esenciales para la replicación viral. El tercio del genoma 3', se encarga de codificar las proteínas estructurales S (spike), E (envoltura), M (Membrana) y proteínas de la nucleocápside (N), las cuales se encuentran intercaladas entre ellas. Este ORF codifica también proteínas no estructurales y accesorias: 3a, 3b, 6, 7a, 7b y 8 (8a y 8b en algunos virus), dichas proteínas tienen un rol muy importante en la evasión inmunológica y la respuesta inflamatoria, incluyendo inhibición de interferones tipo 1 (3a y 6), inducción de apoptosis (3a, 3b y 8a), regulación de la síntesis de ADN celular (6 y 8b), inducción de respuesta a proteínas no plegadas (8), estimulación de la síntesis de quimiocinas (3a) e inflamación (7, a través de NF- $\kappa$ B y MAPK-8).

Tal como se mencionó SARS-2 pertenece a esta familia y mantiene las características mencionadas, sin embargo, recientemente se aislaron las características genéticas de un coronavirus en murciélagos, el cual comparte en un 97-98% las características de SARS-2, sugiriendo una evolución directa de este virus y no de SARS-1. <sup>10,11</sup>

Respecto a la morfología, estos virus presentan una envoltura derivada de una bicapa lipídica de la célula del hospedero, la estructura viral se conforma principalmente por las proteínas S, M, E, N y hemaglutinina esterasa (HE). Las primeras tres están unidas en la envoltura viral, sin embargo, la proteína N interactúa con el RNA viral por lo que se localiza en el núcleo, formando de esta manera la nucleocápside. La proteína S es altamente glucosilada y forma picos homotriméricos en la superficie permitiendo a través de esta, la entrada a las células del hospedero.<sup>9</sup> En algunos CoVs, cada monómero de la proteína S homotrimérica existe como dos subunidades, S1 (dominio de unión a receptor) y S2 (mediador de la fusión entre la envoltura viral y membrana celular del hospedero). <sup>12</sup>

La proteína M es una de las proteínas más importantes de la estructura del virus y la más abundante. A diferencia de ella, la proteína E solo existe en pequeñas cantidades, la diferencia radica en el hecho de que la proteína M confiere al virus su forma y junto con la proteína E organizan el ensamblaje del virus y forman la envoltura viral madura.<sup>9</sup>

La proteína E tiene un rol en la liberación de partículas virales desde las células hospederas; la proteína N está involucrada en la replicación del genoma. <sup>12</sup>

Finalmente, la proteína HE está presente en la superficie de algunos betacoronavirus, es una proteína similar a la perteneciente al virus de la influenza,

que se une al ácido siálico de la superficie de glucoproteínas de las células del hospedero y que también posee actividad de acetil-esterasa. Estas características aumentan la penetración y patogénesis de los CoVs que contienen esa proteína en la estructura viral.<sup>9</sup>

## **Fisiopatología**

SARS-CoV-2 se transmite predominantemente a través de gotas respiratorias, puede ser transmitido a una persona sana si existe contacto con un individuo infectado o por contacto directo con cualquiera de sus pertenencias, que posteriormente se introducen a la nariz, boca u ojos.<sup>13</sup> El virus se dispersa en los canales nasales y la carga viral presenta un aumento aproximadamente en el día diez después del inicio de los síntomas.<sup>6</sup> Una vez dentro de la vía aérea se introduce en el epitelio respiratorio; desde ese tejido se propaga a las membranas mucosas de la faringe y a los bronquios y finalmente se introduce en los pulmones en donde infecta a los neumocitos tipo 2,<sup>14</sup> desencadenando el síndrome de distrés respiratorio agudo, el cual se caracteriza por la pérdida de factor surfactante, aumento en el estrés oxidativo e inflamación. Alteraciones que se observan en casos severos de la enfermedad y particularmente en adultos mayores.<sup>7</sup>

La proteína S es la vía de entrada de SARS-1 y 2 a la célula huésped por medio del receptor ACE2. Esta interacción tiene una importancia crítica, ya que para lograr la penetración, se sugiere que el CoV de murciélago evolucionó precisamente en la región necesaria de la glicoproteína S permitiendo la unión al receptor.<sup>11</sup> Inmediatamente después de la unión con el receptor, el virus penetra en la célula

a través del endosoma (en ambientes ácidos) o por escisión de la glucoproteína S con las proteasas de la célula huésped, como TMPRSS2 y furina.<sup>9</sup> A diferencia de SARS-CoV, SARS-CoV2 presenta diez a veinte veces mayor afinidad a estas proteínas, lo cual explica parcialmente la mayor infectividad y patogenicidad de este virus.<sup>13</sup> A través de su propia RNA polimerasa, los CoVs replican su genoma en el citoplasma de la célula huésped utilizando sus ribosomas para la síntesis de proteínas. A continuación el ensamblaje viral ocurre en el retículo endoplásmico de la célula hospedera teniendo como intermediario al aparato de Golgi, produciendo finalmente la liberación de viriones a través de vesículas.<sup>11,12</sup>

Por otra parte, y como consecuencia de la penetración viral a la célula huésped, la expresión del receptor ACE2 disminuye, paradójicamente aumentando la patología. Esto se debe a que la presencia del receptor se ha relacionado a protección de lesión pulmonar. La disminución del receptor ACE2 provoca la sobreproducción de angiotensina II a través de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) provocando a su vez la estimulación del receptor ACE1a, que finalmente resultará en un aumento de la permeabilidad en la vasculatura pulmonar, aumentando de esta manera la patología en este órgano.<sup>14</sup>

Por otra parte, estos eventos aumentan la proteólisis mediada por desintegrina y la metaloproteinasa 17 (ADAM17), contribuyendo al desequilibrio del sistema de angiotensina y aumentando la liberación del Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), Interleucina 6 (IL-6) y otros mediadores de citocinas, que finalmente desencadena la tormenta de citocinas y quimiocinas pro inflamatorias como, IL- $\beta$ , IL1RA, IL7, IL8, IL10, IFN $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , entre otras, provocando el síndrome de distrés respiratorio.<sup>11,13</sup>

## Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos de COVID-19 se consideran leves e incluso algunos individuos pueden no presentar ninguna manifestación clínica, sin embargo, estos individuos pueden ser una fuente de propagación del virus.<sup>15</sup> El espectro clínico asociado a esta infección es muy variable entre las personas ya que depende del momento en el que se realiza el diagnóstico.<sup>6</sup> En cualquier enfermedad infecciosa tan heterogénea como COVID-19, los factores del huésped son la clave para determinar la severidad y progresión de la enfermedad.

Para casos severos de la enfermedad, los factores de riesgo más importantes incluyen edad, género masculino, obesidad, historia de tabaquismo, enfermedades crónico-degenerativas como hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entre otros. Existe evidencia a nivel mundial que la edad por si misma es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad severa y desenlaces adversos. En China la proporción de casos fatales por esta enfermedad aumenta con la edad, desde 0.4% o menos en pacientes 40-49 años o menores, 1.3% 50-59 años, 3.6% 60-69 años, 8% 70-79 años y 14.8% ≥80 años, resultando en un promedio de 2.3%.<sup>17</sup> En Italia, el segundo país afectado por la pandemia, reportó las siguientes proporciones de casos fatales por grupo de edad, 0.4% o menos en pacientes de 40-49 años o menores, 1% 50-59 años, 3.5% 60-69 años, 12.8% 70-79 años y 20.2% ≥80 años, con un promedio total de 7.2%, esto debido no solo a que Italia tiene mayor proporción de casos fatales en individuos mayores de 70 años, si no también a que tiene una mayor proporción de adultos mayores en comparación con China (22.8% vs 11.9%).<sup>18,15</sup>

Por otra parte, la mortalidad también se ve afectada por la edad, en un estudio de 5,700 casos de COVID-19 ingresados en un hospital, realizado en la ciudad de Nueva York se reportó una mortalidad de 3.3% en pacientes de 40-49 años o menores, 4.8% 50-59 años, 6.4% 60-69 años, 12.6% 70-79 años y 25.9%  $\geq 80$  años.

19

Finalmente se ha demostrado que la proporción de hospitalizaciones, estancia en Unidad de Cuidados Intensivos y muerte por COVID-19 en adultos mayores ( $\geq 65$  años) es mucho mayor que en individuos de menor edad.<sup>15</sup> Concluyendo que la edad es un factor de riesgo para severidad y desenlaces adversos.

Las manifestaciones clínicas principales de la infección por SARS-CoV-2 de acuerdo con un estudio realizado en múltiples ciudades de China, en el cual se incluyeron 1,099 pacientes con prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva, reportó fiebre (42.8% a la admisión y 88.7% durante la hospitalización) como el síntoma más común, seguido de tos (67.8%).<sup>3</sup> En otro estudio realizado en la ciudad de Wuhan, China, se evaluaron también las manifestaciones clínicas más comunes en 41 pacientes positivos para SARS-CoV-2, en dicho estudio se reportó que el 98% de los pacientes presentó fiebre, tos 76%, disnea 55%, mialgias o fatiga 44% y los síntomas menos comunes fueron producción de esputo 28%, cefalea 8%, hemoptisis 5% y diarrea 3%.<sup>1</sup> Cabe resaltar que la media de edad de ambos estudios fue de 47 y 49 años respectivamente.

Desde el inicio de la pandemia, se ha observado que la enfermedad afecta de diferente manera a los individuos, observándose un mayor contraste de estas diferencias en las manifestaciones clínicas en los diferentes grupos etarios. Un estudio retrospectivo realizado en el Hainan Provincial People's Hospital ubicado en

la provincia de Hainan, China, estudió 56 pacientes positivos para SARS-CoV-2 hospitalizados, realizando comparaciones clínicas, radiológicas y desenlaces, se dividió a los pacientes en dos grupos de acuerdo con la edad, 18 (32.14%)  $\geq 60$  años y 38 (67.86%)  $< 60$  años, encontrando que la fiebre fue el síntoma más común en ambos grupos de edad (77.78% vs 78.95%), seguido de tos y esputo (33.33% vs 39.47%), náusea y vómito (16.67% vs 18.42%), fatiga (11.11% vs 7.89%) dificultad respiratoria y rigidez torácica (11.11% vs 5.26%) y congestión nasal (5.56% vs 5.26%).<sup>2</sup> Otro estudio realizado en el Renmin Hospital of Wuhan University se estudiaron las características de 339 pacientes  $\geq 60$  años ( $71 \pm 8$  años), observando nuevamente que el síntoma más común fue fiebre (92%), tos (53%), disnea (40.8%) y fatiga (39.9%).<sup>20</sup> Ambos estudios coinciden que las manifestaciones clínicas se presentan de manera similar en todos los grupos de edad. Sin embargo, como consecuencia de los cambios asociados al envejecimiento se ha reportado que únicamente el 20-30% de los pacientes geriátricos con cuadros infecciosos desarrollan fiebre.<sup>21</sup>

Los síntomas atípicos de COVID-19 en adultos mayores, incluye delirium, caídas, debilidad y malestar generalizados, deterioro funcional, conjuntivitis, anorexia, aumento en la producción de esputo, mareo, cefalea, rinorrea, dolor torácico, hemoptisis, diarrea, náusea y vómito, dolor abdominal, congestión nasal y anosmia.<sup>21,22</sup> Estas presentaciones atípicas se deben a múltiples factores, que incluyen cambios fisiológicos propios del envejecimiento, comorbilidades y síndrome de fragilidad.<sup>23</sup>

Generalmente los pacientes geriátricos pueden presentarse con síntomas leves que no corresponden con la severidad de la enfermedad.<sup>21</sup> Por otra parte es de vital

importancia mencionar que el umbral para el diagnóstico de fiebre es menor en este grupo de individuos, tomando una temperatura corporal de 37.5 °C o un aumento >1.5 °C con respecto a la temperatura basal de cada persona.<sup>23</sup>

### **Cambios en el sistema inmunológico con el envejecimiento**

El proceso de envejecimiento puede ser conceptualizado como una disminución progresiva y natural de las funciones biológicas de un organismo.<sup>24</sup>

Durante el transcurso de este proceso el organismo experimenta múltiples cambios en diferentes niveles (moleculares, celulares, órganos y aparatos y sistemas).

El sistema inmunológico se caracteriza por una gran plasticidad y capacidad de renovación, sin embargo, no se encuentra exento de estos cambios.<sup>24</sup> El equilibrio entre la activación inmunológica, regulación y resolución de la infección pueden alterarse conforme avanza la edad, resultando en una protección inadecuada a las infecciones, además de un aumento en el riesgo de enfermedades inflamatorias.<sup>6</sup>

El proceso de envejecimiento inmunológico o deterioro de este sistema es también conocido como *inmunosenescencia*; fenómeno que puede identificarse desde los 55 años.

Senescencia se define como un arresto en el crecimiento inducido, el cual se inicia cuando las células alcanzan el final de su potencial replicativo o cuando estuvieron expuestas a diversos factores estresantes, como una infección. Las células senescentes se acumulan en los tejidos durante el envejecimiento y contribuyen al desarrollo de alteraciones relacionadas al envejecimiento.<sup>26</sup> Se considera a la senescencia como un pilar del proceso de envejecimiento.<sup>27</sup> Así como otros tejidos,

el sistema inmunológico durante el envejecimiento sufre un declive en sus funciones, lo cual queda evidenciado por el aumento en la prevalencia de neoplasias, enfermedades autoinmunes y crónicas, pero también por el aumento en la susceptibilidad a infecciones.<sup>28</sup>

En este fenómeno las células de respuesta innata y moléculas sanguíneas del sistema inmunológico se encuentran intrínsecamente alteradas y responden de una forma más lenta o menos eficiente. El equilibrio inmunológico se altera conforme envejecemos a medida que cambia la funcionalidad y producción de las células B y T, causando una disminución en el reconocimiento y respuesta a patógenos infecciosos como el SARS-CoV-2 o en la respuesta adecuada a vacunas.<sup>25</sup>

La *inmunosenescencia* provoca alteraciones de las funciones de las células T (CD4 o CD8). En el caso de las células CD4+ la activación, diferenciación, proliferación, respuesta y funciones de célula cooperadora, se ven comprometidas.<sup>6</sup> A pesar de estos cambios, las células senescentes pueden tener un rol protector en las infecciones virales al limitar proliferación de células infectadas.<sup>29</sup>

La senescencia ofrece información sobre las diferentes resistencias entre pacientes jóvenes y adultos mayores, hombres y mujeres contra la infección por SARS-CoV2. La depleción de la inmunidad adquirida inducido por la células B es un cambio característico del envejecimiento, que afecta principalmente al sexo masculino.

El envejecimiento disminuye la respuesta de moléculas esenciales para el marcaje de células T y disminuye la producción de interferón antiviral, lo cual se lleva a cabo en los macrófagos alveolares y las células dendríticas.<sup>6,30</sup>

## Reconocimiento del patógeno y respuesta antiviral temprana

Al tratarse de un virus RNA de cadena sencilla la detección e inicio de la respuesta inmunológica contra el SARS-CoV-2, será mediada por los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) sensibles a RNA en el endosoma, receptores toll-like (TLR) 3, 7 y 8, receptores parecidos a genes inducibles de ácido retinoico (RLR) y receptores parecidos al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR).<sup>31</sup> La unión a los PRR activa los factores reguladores de interferones (IRF), lo cual activa factores de transcripción y resulta en la producción de interferón (IFN) tipo I ( $\alpha/\beta$ ) y tipo III ( $\gamma$ ).<sup>32</sup> Los efectos antivirales de los interferones son la inhibición de la replicación viral, aumento de la respuesta innata, modulación de la expansión de células T y formación de memoria.<sup>33</sup>

En pacientes de edad geriátrica la expresión de TLR 3, 7 y 8 se encuentra disminuida.<sup>34,35</sup> Por otra parte, la generación de IFN I y III disminuye, además de que existe una menor secreción de IFN  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .<sup>36, 31</sup> Las alteraciones en la secreción de IFN puede resultar en una replicación viral robusta y por lo tanto mayor carga viral.<sup>31</sup>

En casos severos de COVID-19 y en contraste con casos leves a moderados, se han reportado concentraciones elevadas de citocinas pro inflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$ .<sup>31</sup>

## Linfocitos T

Una de las alteraciones hematológicas más comúnmente observadas en pacientes infectados por SARS-CoV-2 es la linfopenia. Las concentraciones de CD3+, CD4+ y CD8+ están significativamente disminuidos en pacientes con COVID-19 severo, contrastando con aquellos con enfermedad leve. Los mecanismos propuestos como respuesta a estas alteraciones son las elevadas concentraciones de citocinas pro inflamatorias, inducción de apoptosis e infiltración pulmonar.<sup>31</sup>

Durante el transcurso de la vida ocurren múltiples cambios en todos los niveles del organismo, uno de ellos es la involución del Timo, cuyas alteraciones se caracterizan por el reemplazo gradual de células epiteliales a tejido fibroso o graso, la involución es una característica definitoria de la inmunosenescencia de las células T, ya que provoca una disminución en la producción de linfocitos T vírgenes.<sup>37,38</sup> Estos cambios son compensados por la proliferación de células T vírgenes y de memoria ya existentes, situación que resulta en una disminución en la diversidad de células T circulantes.

El repertorio de células T es de suma importancia para la detección de patógenos nuevos, aspecto que probablemente puede contribuir a la alta susceptibilidad a infección por SARS-CoV-2, además de poner en riesgo la respuesta inmunológica a cualquier vacuna futura para COVID-19.<sup>39,31</sup>

Los linfocitos T de adultos mayores presentan alteraciones metabólicas, acortamiento de telómeros y señales intracelulares aberrantes, así como disminución en la proliferación, producción de citocinas, citotoxicidad y migración.<sup>31</sup>

La eficacia de la respuesta de linfocitos T también se ve obstaculizada por cambios

asociados al envejecimiento, dentro de las cuales se encuentra la alteración en la expresión de moléculas estimuladores en la superficie presentadora de antígenos. En el caso específico de SARS-CoV-2, los monocitos presentan disminución en la expresión de CD80 y CD86, la expresión de estas proteínas se ha relacionado de manera positiva a la respuesta de anticuerpos.<sup>40</sup>

## **Linfocitos B**

Durante la infección por SARS-CoV-2 existe una rápida y robusta respuesta celular, ya que se han detectado elevadas concentraciones de anticuerpos específicos contra el virus de tipo IgM, IgG e IgA en los días siete a catorce después del inicio de los síntomas.<sup>31,41,42</sup>

La duración de IgG en suero se ha observado hasta 7 semanas después del inicio de los síntomas.<sup>43</sup> Sin embargo, al encontrarnos en una etapa tan temprana de la actual pandemia, se desconoce si la respuesta inicial de anticuerpos o la generación de células de memoria, evitará una reinfección.

Inclusive en los brotes anterior de SARS-CoV se reportó una disminución progresiva tanto de IgG de células B de memoria como de anticuerpos IgG, sugiriendo que la respuesta de anticuerpos para SARS-CoV-2 puede disminuir con el tiempo.<sup>44, 45</sup>

En estudios animales se ha observado que debido al proceso de envejecimiento, existe una disminución en la producción de células B, secundario a cambios en el microambiente de la médula ósea y errores en la diferenciación de células hematopoyéticas hacia el linaje mieloide.<sup>45</sup>

El envejecimiento humano se caracteriza por una reducción en el tamaño de la reserva de células B periféricas. Este proceso también se ha asociado a una disminución en la proliferación y diferenciación en células plasmáticas, las cuales secretan anticuerpos que débiles y de menor afinidad. Esta última característica se debe a cambios en los procesos que se llevan a cabo en los centros germinales, como la recombinación en el cambio de clase y la hipermutación somática.<sup>31</sup>

Además de los cambios intrínsecos, también existen cambios extrínsecos que contribuyen a las alteraciones de la respuesta humoral, en los cuales se incluyen la disminución en la superficie de expresión de los receptores Fc.

En modelos animales se ha observado disminución de la presentación y captura de antígenos en las células dendríticas, además de disminución en la expresión de CD40L en la superficie de los linfocitos T CD4+ que resulta en menor liberación de señales estimuladoras a las células B presentadoras de antígenos.<sup>31,46</sup>

La *inmunosenescencia* de las células B se considera uno de los principales factores que influyen la eficacia de vacunas en adultos mayores, secundario a la disminución de las concentraciones de anticuerpos, retraso en el pico de títulos de anticuerpos y menor seroprotección.<sup>31,46</sup>

## **Síndrome de Fragilidad y COVID-19**

La edad ha sido uno de los principales factores mencionados en las diversas investigaciones sobre la infección por SARS-CoV-2. Los adultos mayores se han considerado como uno de los grupos etarios con mayor número de complicaciones y desenlaces adversos.

La evidencia actual toma como único factor la edad cronológica, sin embargo, es importante mencionar que no todos los seres humanos envejecemos de la misma manera e incluso los mecanismos del envejecimiento, son diferentes entre cada persona. Uno de los principales factores involucrados en el fenotipo de envejecimiento es el síndrome de Fragilidad.

Este síndrome representa el estado intermedio entre el proceso habitual de envejecimiento y su impacto en la progresión de enfermedades crónicas, por lo que puede considerarse como el umbral en el que el agotamiento de la reserva fisiológica se encuentra en una etapa críticamente avanzada.<sup>47</sup> Como consecuencia existe mayor vulnerabilidad para el desarrollo de dependencia y/o mortalidad al exponerse a cualquier factor estresante.<sup>48</sup>

Es considerado altamente prevalente en los adultos mayores. En individuos de 65 años fluctúa entre 7% y 16% y alcanza 28% en mayores de 85 años.<sup>49</sup> La fragilidad confiere un alto riesgo para caídas, discapacidad, hospitalización y mortalidad.

Fried, et al, definieron la fragilidad como un síndrome clínico en el cual deben existir al menor tres de los siguientes criterios: Pérdida inintencionada de peso (10 libras en el último año), cansancio auto reportado, debilidad (medida por fuerza de prensión), disminución de la velocidad de la marcha y baja actividad física.<sup>50</sup>

Se ha sugerido que los cambios en el sistema inmunológico son uno de los factores más determinantes en el desarrollo de fragilidad, ya que la fragilidad se acompaña de un proceso inflamatorio evidenciado por aumento en los niveles de citocinas proinflamatorias como, IL-6 y Proteína C Reactiva (CRP), así como el número total de leucocitos.

Sin embargo, la fragilidad es un concepto clínico complejo, que difícilmente se podría explicar completamente por los cambios en el sistema inmunológico y el estado pro inflamatorio de la vejez. <sup>47</sup>

El envejecimiento y la fragilidad alteran la presentación clínica de infecciones; algunos de los factores que influyen en signos y síntomas de las enfermedades infecciosas son los cambios en la regulación de la temperatura, el deterioro cognitivo y/o malnutrición; estos cambios no exentan a la COVID-19, por lo que en muchas ocasiones la identificación de signos, síntomas y el diagnóstico son difíciles. <sup>51</sup>

Existen numerosas escalas a nivel mundial para valorar el síndrome de fragilidad en el adulto mayor. Una de ellas es el cuestionario FRAIL, el cual fue desarrollado por un grupo de investigadores pertenecientes a “The International Association of Nutrition and Aging”. Es un instrumento requiere la respuesta a 5 preguntas cortas, las cuales equivalen a 1 punto cada una en caso de una respuesta positiva, dando un resultado que va del 0 al 5. Con estos puntajes se puede clasificar a los participantes como robusto (0 puntos), pre-frágiles (1 a 2 puntos) y frágiles ( $\geq 3$  puntos). El cuestionario valora la presencia de fatiga, resistencia muscular, capacidad aeróbica, comorbilidades y pérdida de peso. FRAIL está basada en el auto reporte y no requiere mediciones objetivas. <sup>49</sup>

## CAPÍTULO IV

### INVESTIGACIÓN

#### Justificación

De acuerdo con la evidencia científica relacionada a la infección por SARS-CoV-2 los adultos mayores representan el grupo de edad con mayor mortalidad a nivel mundial, sin embargo, no se sabe la causa específica por la cual este grupo etario se encuentra en mayor riesgo. Se ha visto, en pacientes que sobrevivieron a la enfermedad y donaron plasma, que la producción de anticuerpos es superior en los pacientes mayores de 65 años que en los menores. Lo anterior pudiera deberse a que los primeros cursen enfermedades más severas. El área bajo la curva para la detección de IgG contra la proteína Spike de SARS-CoV-2 es de 2.75 (1.6-4.33) para el grupo etario de 19-44 años, de 4.36 (2.04-6.72) para los 45-64 años y de 5.58 (3.42-7.37) para los mayores de 65 años. <sup>8</sup>

A pesar de lo anterior, para poder donar plasma un adulto mayor necesita encontrarse en buenas condiciones generales, por lo que aquellos pacientes frágiles probablemente estén excluidos en la evaluación. El síndrome de fragilidad es una condición en la cual existe mayor riesgo de eventos adversos o mortalidad ante la exposición a un agente estresor. Hasta el momento no existe ninguna publicación que asocie el síndrome de fragilidad con la producción de IgG anti SARS-CoV-2.

## **Hipótesis**

La cantidad de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 será menor en los pacientes con síndrome de fragilidad, evaluado por el cuestionario FRAIL.

## **Objetivo general**

Determinar si existe una diferencia entre la producción de anticuerpos IgG contra la nucleocápside de SARS-CoV-2 entre los pacientes con fragilidad.

## **Objetivos secundarios**

1. Determinar el grado de fragilidad de los pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2 valorado por el cuestionario FRAIL.
2. Comparar la respuesta de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en pacientes con síndrome de fragilidad menores de 60 años contra mayores de 60 años.

## **CAPÍTULO V**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Tipo de estudio**

Observacional, longitudinal, prospectivo, analítico.

#### **Aprobación comité de ética**

GE20-00005

#### **Lugar de estudio**

AEMA (Alta especialidad y Medicina Avanzada), Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”,

#### **Población de estudio**

Hombres y mujeres de 55 años y más con un resultado de PCR para SARS-CoV-2 previamente positivo (90 +/- 15 días desde la realización del examen).

## **Criterios de inclusión**

- Hombres y mujeres de 55 años y más.
- PCR positiva para SARS-CoV-2 realizada hace 75 a 105 días.
- Ambulatorios
- Aceptar y leer el consentimiento informado.

## **Criterios de exclusión**

- Déficit visual y/o auditivo que impida la lectura, escritura y/o obedecer órdenes.
- Estado confusional agudo de cualquier causa.
- Antecedente de alguna enfermedad neurológica o motora, que impida la movilización de manera independiente.

## **Metodología**

Se invitará a todos los pacientes ambulatorios de 55 años o más que hayan resultado positivos por PCR para SARS-CoV-2, prueba realizada en AEMA del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Se contactará a cada uno de los pacientes mencionados  $90 \pm 15$  días posteriores al resultado positivo y se les hará la invitación para participar en este estudio de investigación. Aquellos que acepten, serán citados para la obtención del consentimiento informado, al sujeto de investigación le será proporcionado el formato de consentimiento informado para su lectura, posteriormente aclarando y respondiendo las preguntas y dudas de cada

uno, finalmente aquellos que acepten participar se les solicitará que firmen el documento, todo lo anterior se hará en presencia de dos testigos y al terminar se les proporcionará una copia de dicho documento para cualquier duda o aclaración; posteriormente, se les realizará el cuestionario FRAIL para la detección de síndrome de fragilidad y finalmente se tomará una muestra sanguínea de 5 mL con el fin de cuantificar anticuerpos IgG en contra la nucleocápside del virus SARS-CoV-2 utilizando quimioluminiscencia por medio de la plataforma Architect de Abbott de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

### **Mecanismos de confidencialidad**

Para asegurar la confidencialidad de cada uno de los participantes del estudio, utilizaremos códigos especiales de identificación, es decir, en lugar de utilizar los nombres y apellidos reales de cada paciente, o incluso el registro de la institución, se asignaron códigos para su correcta identificación. Por otro lado, el número de personas con acceso a dicha información será limitado, además de que se utilizaron contraseñas para poder tener acceso a las bases de datos del estudio. Por último, los registros en papel se mantuvieron y se mantendrán en un lugar cerrado, protegido y de acceso restringido.

## Cálculo de la muestra

Tomando en cuenta las cifras antes citadas de Klein et al. <sup>52</sup> y utilizando una fórmula de estimación de media en dos poblaciones con un poder de 80% y un alfa de 0.05 se realizan los siguientes cálculos:

|               |      |
|---------------|------|
| Valor K       | 7.9  |
| Sigma 1       | 2.32 |
| Sigma 2       | 2.16 |
| Valor $\mu_1$ | 4.36 |
| Valor $\mu_2$ | 5.58 |

$$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Lo anterior da como resultado una n de 53.3 sujetos por grupo por lo que se buscó incluir 108 sujetos en total.

## Análisis estadístico

La estadística descriptiva se realizó por medio de medianas y rangos intercuartiles. Los parámetros de laboratorio y clínicos fueron comparados utilizando la prueba de  $\chi^2$  para aquellas variables que fueron categóricas (incluyendo la presencia o ausencia de anticuerpos) y la prueba de U de Mann-Whitney para las variables continuas (incluyendo las unidades arbitrarias o valor índice de los anticuerpos de aquellos sujetos que tengan IgG positivo). Se utilizó SPSS para Windows (versión

23.0; SPSS) para el análisis estadístico. Un valor de  $P < .05$  se consideró significativo para representar una diferencia. Se usó un modelo de regresión para ajustar a posibles variables confusoras en asociaciones encontradas en el análisis univariado. Fue de tipo regresión lineal cuando la variable dependiente era continua y regresión logística cuando era categórico.

## CAPÍTULO VI

### RESULTADOS

Se evaluaron un total de 109 pacientes adultos  $\geq 55$  años, ambulatorios y con antecedente de PCR positivo para SARS-CoV-2  $90 \pm 15$  días previos a la toma de sangre venosa para la cuantificación de anticuerpos IgG contra la nucleocápside de SARS-CoV-2, prueba realizada en Alta especialidad y Medicina Avanzada (AEMA), perteneciente al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León, México (Tabla 1). Del total de la población, 46 individuos fueron menores de 60 años y 63 con edad igual o mayor a 60 años. Con respecto al grupo de individuos menores de 60 años, 29 fueron mujeres (63%) y en el grupo de adultos mayores se incluyeron 27 mujeres (42.9%). Se evaluó la presencia de enfermedades crónico-degenerativas como, hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM), cáncer no dermatológico ya sea activo o previamente diagnosticado, neumopatía crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, angina, asma, artritis reumatoide (AR), antecedente de evento vascular cerebral (EVC) y enfermedad renal, estas patologías se encuentran incluidas en uno de los reactivos del cuestionario FRAIL. De las enfermedades mencionadas, las más comunes fueron HAS y DM, la primera de ellas presente en 10 individuos (21.7%) y la segunda en 12 (26.1%) en el grupo de menores de 60 años, mientras que en el grupo de  $\geq 60$  años, HAS estuvo presente en 31 (49.2%) y DM en 22 (35%) individuos.

Dentro del protocolo de toma de muestra de PCR para SARS-CoV-2 en AEMA, se realiza a todos los pacientes un cuestionario electrónico, al cual acceden vía código QR, siendo direccionados a una página de internet en el cual se solicita información de contacto y se interroga sobre los principales síntomas presentados. Se extrajo información sobre la presencia de fiebre y disnea al momento de la prueba, encontrando en el grupo de <60 años, la respuesta había sido positiva en 22 (47.8%) y 12 (26%) respectivamente, mientras que en el grupo  $\geq 60$  años se reportó fiebre en 25 (39.7%) y disnea en 17 (27%) de los pacientes. Durante el procesamiento de muestra de hisopado nasofaríngeo, la media del umbral de ciclo de PCR (Ct PCR) en aquellos pacientes menores de 60 años fue de 19.12 (15.40-24.56) y de 24.20 (17.90-27.70) en aquellos  $\geq 60$  años, lo cual refleja que la carga viral fue mayor en el primer grupo sin representar una muestra significativa.

La cuantificación de anticuerpos IgG contra la nucleocápside de SARS-CoV-2 se realizó por quimioluminiscencia por medio de la plataforma Architect de Abbott, un total de 45 (97.8%) de los individuos menores de 60 años y 58 (92%) de aquellos mayores de 60 años resultaron con una cantidad de anticuerpos por arriba del punto de corte (1.4 Índice S/C), la media de anticuerpos fue de 5.51 (4.37-6.75) y 5.91 (3.33-6.81) respectivamente a cada grupo de estudio. Al observar la distribución de los resultados, la mayoría de los individuos de ambas poblaciones se encontraron principalmente por arriba de un índice de 4, específicamente 39 (84.8%) individuos pertenecientes a la población menor de 60 años y 44 (69.8%) de aquellos mayores de 60 años.

Respecto a la evaluación del síndrome de fragilidad medido por el cuestionario FRAIL, no se encontró ningún individuo frágil (puntaje  $\geq 3$ ) en el grupo de menores

de 60 años, sin embargo, 20 (43.5%) de ellos obtuvieron puntajes que corresponden a pre-fragilidad de acuerdo con dicho cuestionario, 6 de ellos (13%) obteniendo dos puntos y 14 (30.4%) con un reactivo positivo. En contraste con estos pacientes, 6 individuos (9.5%) de 60 años o más obtuvieron tres o cuatro puntos, lo cual corresponde con fragilidad, sin embargo, la mayoría de este grupo, 32 (50.8%) obtuvieron uno o dos puntos, lo cual coincide con diagnóstico de pre-fragilidad, finalmente 25 (39.7%) resultaron sin fragilidad.

De acuerdo con los resultados de cada uno de los reactivos incluidos en el cuestionario FRAIL, la pregunta número uno fue positiva en 4 (8.7%) en los menores de 60 años y 11 (17.5%) en aquellos mayores de 60 años, es decir esta cantidad de pacientes respondieron que durante las últimas 4 semanas se habían sentido cansados todo el tiempo o la mayoría del tiempo. Mientras que el reactivo dos 44 (95.7%) y 51 (81%) de los pacientes eran capaces de subir un piso de escaleras sin ayuda. Con respecto a la dificultad que la población de estudio presentó para caminar una cuadra o 100 metros, 4 (8.7%) de los pacientes menores de 60 años y 10 (15.9%) de la población mayor de 60 años respondió de manera positiva, lo cual proporcionó un punto de la calificación final. Es importante mencionar que el reactivo número cuatro del cuestionario fue negativo en la totalidad de la población de estudio, ya que ninguno de los participantes había sido diagnosticado con cinco o más enfermedades de las enfermedades incluidas en el cuestionario (HAS, DM, cáncer no dermatológico, neumopatía crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, angina, asma, artritis reumatoide, enfermedad vascular cerebral y enfermedad renal). Finalmente, el último reactivo del cuestionario fue positivo en 16 (34.8%) de los 46 pacientes incluidos en la población de menores de 60 años y 27

(42.9%) de los mayores de 60 años. Este último punto cobra relevancia ya que la gran mayoría si no es que la totalidad de los pacientes respondieron que dicha pérdida de peso se había producido como resultado de la infección causada por el virus SARS-CoV-2, siendo un factor determinante en la incidencia de pre-fragilidad de nuestra población.

En la Figura 1 se muestra el diagrama de cajas que relaciona el resultado de anticuerpos IgG SARS-CoV-2 con los resultados de fragilidad de acuerdo con cuestionario FRAIL de nuestra población, en el cual se puede observar que la mayoría de la totalidad de la población obtuvo niveles de anticuerpos entre 0 y 10 Índice S/C. En aquellos pacientes  $\geq 60$  y con diagnóstico de fragilidad por el cuestionario FRAIL, la cantidad de anticuerpos que se obtuvo se presentó entre 6 y 8 Índice S/C.

La tabla 2 describe la proporción de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 con un punto de corte Índice 4, se decidió tomar este punto de referencia, debido a lo descrito en la Figura 1, ya que tal como se mencionó la gran mayoría de los pacientes obtuvieron una cantidad de anticuerpos por arriba de un Índice de  $\geq 4$ . En el grupo  $\geq 60$  años la proporción de pacientes con dicho Índice fue 13 (20.6%) en el grupo de los no frágiles, 26 (41.2%) en individuos pre frágiles y finalmente 5 (7.9%) de aquellos pacientes con fragilidad, lo cual resulta estadísticamente significativo ( $P = .043$ ).

**Tabla 1.**

|  |  | <60 años<br>n= 46            | >60 años<br>n= 63            | P     |
|--|--|------------------------------|------------------------------|-------|
| <b>Edad</b> , media (RIQ) [rango], años        |  | 57 (55-58) [55-59]           | 66 (62-69) [60-82]           |       |
| <b>Género</b> , n (%)                          | Mujer  | 29 (63)                      | 27 (42.9)                    | .037* |
| <b>Hipertensión Arterial Sistémica</b> , n (%) |  | 10 (21.7)                    | 31 (49.2)                    | .003* |
| <b>Diabetes Mellitus</b> , n (%)               |  | 12 (26)                      | 22 (34.9)                    | .326  |
| <b>Fiebre<sup>a</sup></b> , n (%)              |  | 22 (47.8)                    | 25 (39.6)                    | .183  |
| <b>Disnea<sup>a</sup></b> , n (%)              |  | 12 (26)                      | 17 (27)                      | .838  |
| <b>Ct PCR</b> , n, media [rango]               |  | 19.12 [15.40-24.56]          | 24.20 [17.90-27-70]          |       |
| <b>IgG SARS-CoV-2 positivo</b> , n (%)         |  | 45 (97.8)                    | 58 (92)                      | .193  |
| <b>IgG SARS-CoV-2 cuantitativo</b> ,           | S/C (RIQ) [rango]  | 5.51 (4.37-6.75) [0.02-9.95] | 5.51 (4.37-6.75) [0.02-9.34] | .071  |
|  | <b>Index ≥4</b> , n (%)  | 39 (84.8)                    | 44 (69.8)                    |       |
| <b>FRAIL</b>                                   |  |                              |                              |       |
| <b>Respuestas por reactivo</b> , n (%)         | ¿Cuántas veces se ha sentido cansado en las últimas 4 semanas? | 4 (8.7%)                     | 11 (17.5%)                   | .190  |
|  | ¿Puede subir un piso de escaleras sin ayuda?                   | 44 (95.7%)                   | 51 (81%)                     | .023* |
|  | ¿Tiene dificultad para caminar una cuadra o 100 metros?        | 4 (8.7%)                     | 10 (15.9%)                   | .269  |
|  | ¿Tiene más de 5 enfermedades?                                  | 0                            | 0                            | -     |
|  | ¿Ha perdido más del 5% de su peso en el último año?            | 16 (34.8%)                   | 27 (42.9%)                   | .394  |
| <b>Puntaje</b> , n (%)                         | 0  | 26 (56.5)                    | 25 (39.6)                    | .177  |
|  | 1  | 14 (30.4)                    | 23 (36.5)                    |       |
|  | 2  | 6 (13)                       | 9 (14.2)                     |       |
|  | 3  | 0                            | 5 (7.9)                      |       |
|  | 4  | 0                            | 1 (1.6)                      |       |
|  | 5  | 0                            | 0                            |       |
| <b>Clasificación</b> , n (%)                   | No Frágil  | 26 (56.5)                    | 25 (39.6)                    | .043* |
|  | Pre Frágil   | 20 (43.4)                    | 32 (50.8)                    |       |
|  | Frágil   | 0                            | 6 (9.5)                      |       |

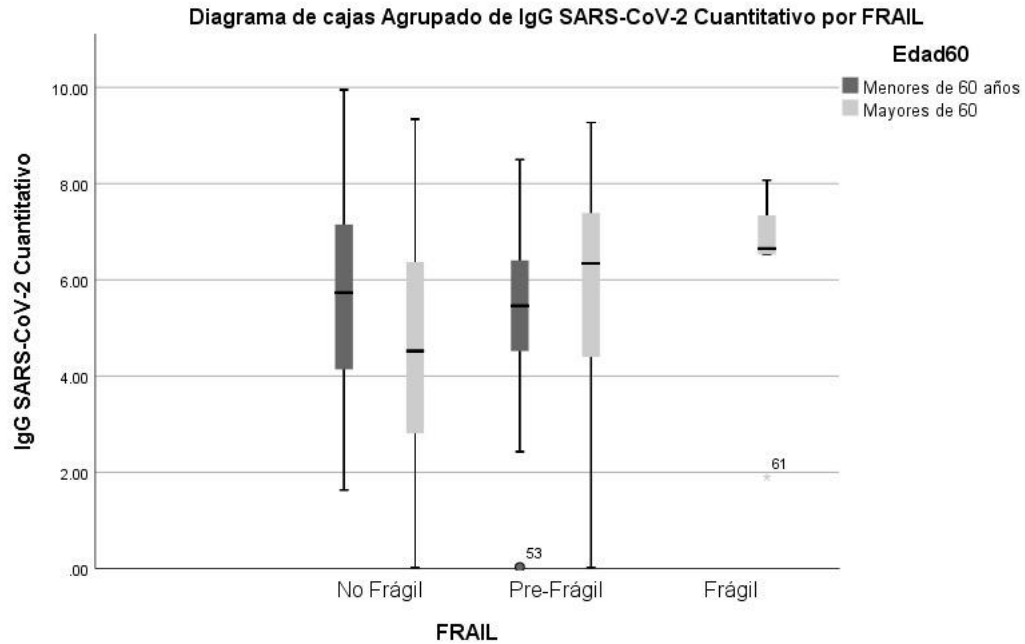
Los valores son presentados como números (%)

Abreviaturas: Ct PCR, umbral de ciclos de Reacción en Cadena de la Polimerasa; RIQ, Rango Intercuartil

<sup>a</sup> Reporte dado por cada paciente durante la toma de muestra de PCR (día 0)

\* P < .05 obtenido por X<sup>2</sup>

**Figura 1**



Al realizar la misma relación de variables en menores de 60 años los resultados fueron los siguientes, 21 (45.7%) dentro de la clasificación de no frágiles, 18 (39.1%) de aquellos con pre-fragilidad, sin contar con individuos con diagnóstico de síndrome de fragilidad en este grupo de edad. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos,  $P= .388$ .

El resto de las relaciones se puede observar dentro de la Tabla 2.

**Tabla 2.**

|  |          | < 60 años           |            |        | ≥ 60 años           |            |         |
|--|----------|---------------------|------------|--------|---------------------|------------|---------|
|  |          | Clasificación FRAIL |            |        | Clasificación FRAIL |            |         |
|  |          | No Frágil           | Pre Frágil | Frágil | No Frágil           | Pre Frágil | Frágil  |
| IgG SARS-CoV-2 <sup>a</sup><br>n. (%)  | Positivo | 26 (56.2)           | 19 (41.3)  | 0      | 22 (34.9)           | 30 (47.6)  | 6 (9.5) |
|  | Negativo | 0                   | 1 (2.2)    | 0      | 3 (4.8)             | 2 (3.2)    | 0       |
|  | <b>P</b> | <b>.249</b>         |            |        | <b>.547</b>         |            |         |
| Index de IgG SARS-CoV-2 de 4<br>n. (%) | ≤4       | 5 (10.9)            | 2 (4.3)    | 0      | 12 (19)             | 6 (9.5)    | 1 (1.6) |
|  | ≥4       | 21 (45.7)           | 18 (39.1)  | 0      | 13 (20.6)           | 26 (41.2)  | 5 (7.9) |
|  | <b>P</b> | <b>.388</b>         |            |        | <b>.043*</b>        |            |         |

Los valores son presentados como números (%)

<sup>a</sup> Punto de corte 1.4 Index (S/C)

\*  $P < 0.05$  obtenido por  $X^2$

Al observar los resultados ya mencionados, se decidió realizar un modelo de regresión logística (Tabla 3) siendo la variable dependiente los niveles de anticuerpos anti SARS-CoV-2 Índice  $\geq 4$ , tomando la clasificación de fragilidad de acuerdo al cuestionario FRAIL como variable independiente y ajustando al reactivo 5 de dicho cuestionario (pérdida de  $\geq 5\%$  o más de peso en el último año). En este modelo la única variable estadísticamente significativa fue la pérdida de peso de  $\geq 5\%$  obteniendo una razón de momios de 4.613 (IC 95% 1.008-21.106) con un valor de  $P$  de .049. El resto de las variables no mostró una asociación estadísticamente significativa.

**Tabla 3**

|  | <b>RM</b> | <b>IC (95%)</b> | <b>P</b> |
|--|-----------|-----------------|----------|
| <b>&gt; 60 años</b>  | 0.328     | (0.116-0.927)   | .36      |
| <b>No Frágil</b>   | ref.      | ref.            | .92      |
| <b>Pre Frágil</b>  | 1.303     | (0.361-4.705)   | .686     |
| <b>Frágil</b>  | 1.308     | (0.099-17.203)  | .838     |
| <b>¿Ha perdido más del 5% de su peso en el último año?</b> | 4.613     | (1.008-21.106)  | .049*    |

El modelo fue ajustado con la clasificación de fragilidad y el quinto reactivo (¿Ha perdido más del 5% de su peso en el último año?) de acuerdo con el puntaje obtenido en el cuestionario FRAIL.

Abreviaturas: RM, Razón de Momios, IC, Intervalo de Confianza, ref.; grupo de referencia.

\*  $P < .05$  obtenido por la prueba de Wald

## CAPÍTULO VII

### DISCUSIÓN

En este estudio determinamos la diferencia en la producción de anticuerpos IgG contra la nucleocápside de SARS-CoV-2 en dos grupos etarios diferentes, menores de 60 años y mayores de 60 años. La edad, fragilidad o pre-fragilidad encontrada en nuestra población, no fueron factores determinantes para la respuesta inmunológica. La pérdida de  $\geq 5\%$  peso durante la infección por SARS-CoV-2, es uno de los factores que proporciona información sobre la gravedad de COVID-19. Klein, et al. reportaron que la cantidad de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 era mayor en aquellos pacientes de género masculino, que previamente habían estado hospitalizados por COVID-19 y pertenecientes al grupo etario  $\geq 65$  años<sup>8</sup>, sin embargo, en dicho estudio la fragilidad no fue una variable considerada, lo cual resulta de suma importancia por la gran relación que existe entre este síndrome geriátrico y la inmunosenescencia. Bicheng Zhang, et al. asociaron la severidad de la infección por SARS-CoV-2 con un aumento en la respuesta IgG y la relación neutrófilos-linfocitos podría funcionar como herramienta para diferenciar entre enfermedad severa y no severa.<sup>52</sup> COVID-19 tiene un impacto negativo en la pérdida de peso y el estado nutricional, Di Filippo, et al. reportaron que aquellos pacientes que presentaron pérdida de peso experimentaron un mayor estado de inflamación sistémica.<sup>53</sup> Dentro del fenotipo de fragilidad descrito por Fried *et al*, la pérdida de peso es uno de los determinantes en el desarrollo de dicho síndrome. El análisis univariado mostró una asociación entre la clasificación de fragilidad con

la respuesta de anticuerpos anti SARS-CoV-2 con  $\text{Índex} \geq 4$ , sin embargo, al realizar el modelo de regresión logística y ajustar por la pérdida de peso ( $\geq 5\%$ ) en el último año, esa asociación desaparece. Es posible que la pérdida de peso haya actuado como una variable de confusión en el análisis univariado.

Nuestros resultados corroboraron que la pérdida de peso ( $\geq 5\%$ ) fue un determinante tanto en el desarrollo de pre-fragilidad de nuestra población como en la cantidad de anticuerpos IgG, ya que estos cambios en el estado nutricional son resultado de la severidad de la infección por SARS-CoV-2.

Una de las limitantes de este estudio fue que la población de pacientes frágiles fue muy pequeña, por lo que los resultados en este tipo de pacientes no son concluyentes. El síndrome de fragilidad en pacientes menores de 60 años fue inexistente lo cual concuerda con la prevalencia de este síndrome en la población no geriátrica.

Hasta el momento no existe en la literatura algún artículo que relacione la respuesta de anticuerpos anti SARS-CoV-2 con el síndrome de fragilidad, siendo una de las principales fortalezas de este estudio, ya que como se ha mencionado anteriormente, la inmunosenescencia tiene un papel muy importante en los diferentes desenlaces de esta infección. Por otra parte, una fortaleza más de nuestro estudio es la metodología con la cual se diseñó, ya que se trata de un estudio prospectivo que se encuentra dentro del periodo de vida media de los anticuerpos contra SARS- CoV-2 reportada por Ibarro, et al.<sup>54</sup>

## CAPÍTULO VIII

### CONCLUSIONES

A pesar de la gran incidencia y prevalencia del síndrome de fragilidad en nuestra población, el número de pacientes con este diagnóstico incluidos en este estudio fue considerablemente menor al esperado, lo cual podría explicarse por una mayor mortalidad entre los pacientes con síndrome de fragilidad con infección por SARS-CoV-2, sin embargo, esas conclusiones van más allá de los objetivos de este estudio. El objetivo general de este estudio fue determinar las diferencias en la respuesta de anticuerpos IgG contra la nucleocápside de SARS-CoV-2 en pacientes con síndrome de fragilidad. Encontramos que la pérdida de peso es un factor determinante tanto en la producción de anticuerpos como en el desarrollo de pre-fragilidad. La pérdida de peso  $\geq 5\%$  durante el último año se presentó en una proporción importante de nuestra población. En muchas ocasiones, este criterio fue el único positivo de pacientes que podrían considerarse robustos. Al tomar en cuenta esta variable automáticamente se clasificaron esos pacientes como individuos pre frágiles, coincidiendo con una mayor producción de anticuerpos. Sin embargo, al realizar el análisis multivariado se pudo comprobar que la severidad de la enfermedad fue el determinante principal para la respuesta inmunológica, así como para el desarrollo de pre-fragilidad, ambas expresadas clínicamente por una pérdida de peso. Con esto podemos concluir que la edad y los cambios fisiológicos asociados a ella, al menos en nuestro estudio, no fueron factores influyentes en la respuesta inmunológica.

Se requieren más estudios que valoren el mismo tipo de variables, ya que, siguiendo el trayecto del comportamiento de la enfermedad, puede ser que la infección severa por SARS-CoV-2 aumente la incidencia al corto y mediano plazo de síndrome de fragilidad en la población geriátrica e incluso de aquellos que se encuentran a unos años de pertenecer a este grupo etario. Existe muy poca evidencia que asocie estas dos variables, por lo que estudios con poblaciones más numerosas podrían arrojar más información.

Al encontrarnos primaria un año del inicio de la pandemia, las secuelas y complicaciones por COVID-19 aún no están claras, sin embargo, este estudio permite identificar algunos de los factores que podrían afectar en un periodo no tan lejano al fenotipo de adultos mayores al que nos enfrentaremos.

## CAPÍTULO IX

### ANEXOS

#### Cuestionario FRAIL

| <b>Cuestionario FRAIL para detección de fragilidad en el adulto mayor</b> |  |   |                |
|---|--|---|----------------|
|   |  | <b>¿Cómo calificar?</b>                     | <b>Puntaje</b> |
| ¿Cuántas veces se ha sentido cansado en las últimas 4 semanas?            | 1. Todo el tiempo<br>2. La mayoría del tiempo<br>3. Algunas veces<br>4. Pocas veces<br>5. Nunca  | Solo las respuestas 1 y 2 reciben un punto. |                |
| ¿Puede subir un piso de escaleras sin ayuda?                              | SI   | 0 puntos                                    |                |
|   | NO   | 1 punto                                     |                |
| ¿Tiene dificultad para caminar una cuadra o 100 metros sin ayuda?         | SI   | 1 punto                                     |                |
|   | NO   | 0 puntos                                    |                |
| ¿Tiene alguna de las siguientes enfermedades?                             | HTA, DM, cáncer (no de piel), neumopatía crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, angina, asma, artritis, enfermedad vascular cerebral, enfermedad renal. | Más de 5 enfermedades = 1 punto             |                |
| ¿Ha perdido más del 5% de su peso en el último año?                       | SI   | 1 punto                                     |                |
|   | NO   | 0 puntos                                    |                |
| <b>TOTAL:</b>   |  |   |                |
| 1 a 2 = pre-frágil<br>3 o más = frágil                                    |  |   |                |

## Formato de consentimiento informado

|  |   |
|--|---|
| <b>Título del Estudio</b>                | Niveles de anticuerpos anti SARS-CoV-2, su diferencia en grupos etarios, y su relación con el cuestionario FRAIL. |
| <b>Nombre del Investigador Principal</b> | Dr. Ricardo Salinas Martínez  |
| <b>Servicio / Departamento</b>           | Servicio de Geriátria Hospital Universitario UANL   |
| <b>Teléfono de Contacto</b>              | 8181232436  |
| <b>Persona de Contacto</b>               | Dr. Daniel Del Águila Montemayor  |
| <b>Versión de Documento</b>              | V 2.0   |
| <b>Fecha de Documento</b>                | 3 de Agosto de 2020   |

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

### 1.- ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es conocer la relación del síndrome de fragilidad, una forma de calcular que tan frágil es la salud de un adulto, con la respuesta inmunológica al virus SARS-CoV-2 (causante del COVID-19) en diferentes grupos de edad. Se le pide participar porque usted cumple con las características de los sujetos de estudio. La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera conocer más sobre la respuesta de nuestro sistema inmune a esta infección.

### 2.- ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 6 meses. Se incluirán aproximadamente 108 sujetos que hayan tenido un resultado positivo de PCR para SARS-CoV-2 hace aproximadamente 3 meses.

### 3.- ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión y de exclusión son los siguientes:

- Criterios de inclusión:
  - Hombres y mujeres mayores de 55 años de edad.
  - Antecedente (90 +/- 15 días desde la toma de muestra) de PCR positiva para SARS-CoV-2.

- Ambulatorios
- Aceptar y leer el consentimiento informado
- **Criterios de exclusión:**
  - Déficit visual y/o auditivo que impida la lectura, escritura y/o obedecer órdenes.
  - Estado confusional agudo de cualquier causa.
  - Antecedente de alguna enfermedad neurológica o motora, que impida la movilización de manera independiente.

#### **4.- ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?**

En este estudio no se aplicará ningún tratamiento adicional.

#### **5.- ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?**

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

- Aplicación del cuestionario FRAIL, el cual consta de 5 preguntas breves en un lapso no mayor a 5 minutos.
- Toma de muestra de sangre venosa de 5 mL (1/2 cucharada) por punción en pliegue de antebrazo. La muestra será procesada para cuantificar los anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2.

#### **6.- ¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que responda 5 preguntas que corresponden al cuestionario FRAIL y toma de muestra de sangre venosa para la cuantificación de anticuerpos.

#### **7.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?**

Durante la toma de muestra de sangre, usted pudiera sentir una molestia asociada al piquete. Los riesgos de la toma de sangre son sangrado excesivo, desmayo, o sensación de mareo, moretones, o infección (un riesgo leve cada vez que se presenta ruptura de la piel).

#### **8.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?**

Usted obtendrá una valoración por un médico geriatra quien le podrá decir si usted presenta datos de fragilidad y en caso de ser así y de que usted lo desee se le podrá referir a la consulta de geriatría para seguir dicha valoración. Además, su participación en este estudio puede ayudar a los médicos científicos a comprender mejor la respuesta inmune al virus en los diferentes grupos de edad. Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea.

**9.- ¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?**

Como este estudio no incluye un tratamiento, no se le pueden ofrecer alternativas.

**10.- ¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?**

No habrá costos para usted por participar en el estudio. Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio.

**11.- ¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?**

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

**12.- ¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

**13.- ¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?**

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas a -80 °C por hasta un lapso de 10 años en el laboratorio del departamento de Infectología o hasta que se realice la medición de anticuerpos para las que fueron obtenidas. Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán destruidas.

**14.- ¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted sufre una lesión durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

## **15.- ¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

## **16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?**

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

## **17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?**

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la

investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo con la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo con las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaria de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaria de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

## **18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?**

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación con sus derechos como paciente.

### **Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n  
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.  
CP 64460

Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)

## **RESUMEN CONSENTIMIENTO**

### **PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mi sangre recolectada pueda usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.

- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Sujeto de Investigación

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

-----  
**PRIMER TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Primer Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

-----  
**SEGUNDO TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Segundo Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

**PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO**

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una

manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

### **ALMACENAMIENTO OPCIONAL DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

Confirmando que se me ha explicado que como parte opcional del estudio pudieran recolectarse muestras de mi sangre y que en caso de autorizar el almacenamiento de mis muestras para futuras investigaciones sobre COVID-19 eso no me generará ningún costo. Se me explicó que mis muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. Entiendo que no recibiré ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras, en caso de que autorice sean almacenadas, permanecerán a  $-80^{\circ}\text{C}$  por un lapso máximo de 10 años en el laboratorio del departamento de infectología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Una vez transcurrido este tiempo, serán destruidas.

Entiendo que independientemente de que yo autorice o no el almacenamiento de mis muestras puedo seguir participando en el estudio. Aunque me niegue a que se guarden muestras de mi sangre mi atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurriré en sanciones ni perderé los beneficios a los que tengo derecho de algún otro modo.

- SÍ** Acepto que se almacenen mis muestras de sangre.
  
- NO** acepto que se almacenen mis muestras de sangre.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Sujeto de Investigación

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

-----  
**PRIMER TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Primer Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

-----  
**SEGUNDO TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Segundo Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

**PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO**

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

## CAPÍTULO X

### BIBLIOGRAFÍA

1. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).
2. Liu, K., Chen, Y., Lin, R. & Han, K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J. Infect.* (2020). doi:10.1016/j.jinf.2020.03.005
3. Guan, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1708–1720 (2020).
4. Organization, W. H. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 23 (2020). Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---24-november-2020>. (Accessed: 27th November 2020)
5. Hubbard, R. E. *et al.* Frailty in the Face of COVID-19. *Age Ageing* 1–2 (2020). doi:10.1093/ageing/afaa095
6. Domingues, R., Lippi, A., Setz, C., Outeiro, T. F. & Krisko, A. SARS-CoV-2, immunosenescence and inflammaging: Partners in the COVID-19 crime. *Aging (Albany. NY)*. **12**, 18778–18789 (2020).
7. Mueller, A. L., McNamara, M. S. & Sinclair, D. A. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany. NY)*. **12**, 9959–9981 (2020).

8. Klein, A. S. L. *et al.* Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor populatio. *medRxiv Prepr.* (2020). doi:10.1101/2020.06.26.20139063
9. Ashour, H. M., Elkhatib, W. F., Rahman, M. M. & Elshabrawy, H. A. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (Sars-coV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens* **9**, 1–15 (2020).
10. Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **17**, 181–192 (2019).
11. Nikolich-Zugich, J. *et al.* SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience* **42**, 505–514 (2020).
12. Salimi, S., Hamlyn, J. M. & Le Couteur, D. COVID-19 and Crosstalk with the Hallmarks of Aging. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **75**, e34–e41 (2020).
13. Yesudhas, D., Srivastava, A. & Gromiha, M. M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* (2020). doi:10.1007/s15010-020-01516-2
14. Jin, Y. *et al.* Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* **12**, 372 (2020).
15. Chen, Y. *et al.* Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res. Rev.* **65**, 101205 (2021).
1. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel

- coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).
2. Liu, K., Chen, Y., Lin, R. & Han, K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J. Infect.* (2020). doi:10.1016/j.jinf.2020.03.005
  3. Guan, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1708–1720 (2020).
  4. Organization, W. H. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 23 (2020). Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---24-november-2020>. (Accessed: 27th November 2020)
  5. Hubbard, R. E. *et al.* Frailty in the Face of COVID-19. *Age Ageing* 1–2 (2020). doi:10.1093/ageing/afaa095
  6. Domingues, R., Lippi, A., Setz, C., Outeiro, T. F. & Krisko, A. SARS-CoV-2, immunosenescence and inflammaging: Partners in the COVID-19 crime. *Aging (Albany. NY)*. **12**, 18778–18789 (2020).
  7. Mueller, A. L., McNamara, M. S. & Sinclair, D. A. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany. NY)*. **12**, 9959–9981 (2020).
  8. Klein, S. L. *et al.* Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population. *J. Clin. Invest.* **130**, 6141–6150 (2020).
  9. Ashour, H. M., Elkhatib, W. F., Rahman, M. M. & Elshabrawy, H. A. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (Sars-coV-2) in light of past human

- coronavirus outbreaks. *Pathogens* **9**, 1–15 (2020).
10. Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **17**, 181–192 (2019).
  11. Nikolich-Zugich, J. *et al.* SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience* **42**, 505–514 (2020).
  12. Salimi, S., Hamlyn, J. M. & Le Couteur, D. COVID-19 and Crosstalk with the Hallmarks of Aging. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **75**, e34–e41 (2020).
  13. Yesudhas, D., Srivastava, A. & Gromiha, M. M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* (2020). doi:10.1007/s15010-020-01516-2
  14. Jin, Y. *et al.* Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* **12**, 372 (2020).
  15. Chen, Y. *et al.* Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res. Rev.* **65**, 101205 (2021).
  16. Imai, Y. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* **436**, 112–116 (2005).
  17. Z, W. & JM, M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *Jama* **2019**, 10.1001/jama.2020.2648 (2020).
  18. Onder, G., Rezza, G. & Brusaferro, S. Case-Fatality Rate and

- Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **323**, 1775–1776 (2020).
19. Richardson, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **323**, 2052–2059 (2020).
  20. Wang, L. *et al.* Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infect.* (2020).  
doi:10.1016/j.jinf.2020.03.019
  21. Jung, Y. J. *et al.* Atypical Clinical Presentation of Geriatric Syndrome in Elderly Patients With Pneumonia or Coronary Artery Disease. *Ann. Geriatr. Med. Res.* **21**, 158–163 (2017).
  22. D'Adamo, H., Yoshikawa, T. & Ouslander, J. G. Coronavirus Disease 2019 in Geriatrics and Long-Term Care: The ABCDs of COVID-19. *J. Am. Geriatr. Soc.* **68**, 912–917 (2020).
  23. Malone, M. L. *et al.* COVID-19 in Older Adults: Key Points for Emergency Department Providers. *J. Geriatr. Emerg. Med.* **1**, 1–11 (2020).
  24. Pietrobon, A. J., Teixeira, F. M. E. & Sato, M. N. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Front. Immunol.* **11**, 1–18 (2020).
  25. Chung, H. Y. *et al.* Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res. Rev.* **8**, 18–30 (2009).
  26. Baker, D. J. *et al.* Clearance of p16 Ink4a-positive senescent cells delays

- ageing-associated disorders. *Nature* **479**, 232–236 (2011).
27. Gavazzi, G., Herrmann, F. & Krause, K. H. Aging and infectious diseases in the developing world. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 83–91 (2004).
  28. Society, B. The Ageing Immune System and Health. *Ageing Immune Syst. Heal.* (2017). doi:10.1007/978-3-319-43365-3
  29. Baz-Martínez, M. *et al.* Cell senescence is an antiviral defense mechanism. *Sci. Rep.* **6**, 1–11 (2016).
  30. Kovacs, E. J., Boe, D. M., Boule, L. A. & Curtis, B. J. Inflammaging and the Lung. *Clin. Geriatr. Med.* **33**, 459–471 (2017).
  31. Hazeldine, J. & Lord, J. M. Immunosenescence: A Predisposing Risk Factor for the Development of COVID-19? *Front. Immunol.* **11**, 1–20 (2020).
  32. Jefferies, C. A. Regulating IRFs in IFN driven disease. *Front. Immunol.* **10**, 1–15 (2019).
  33. McNab, F., Mayer-Barber, K., Sher, A., Wack, A. & O’Garra, A. Type I interferons in infectious disease. *Nat. Rev. Immunol.* **15**, 87–103 (2015).
  34. Jing, Y. *et al.* Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Hum. Immunol.* **70**, 777–784 (2009).
  35. Panda, A. *et al.* Age-Associated Decrease in TLR Function in Primary Human Dendritic Cells Predicts Influenza Vaccine Response. *J. Immunol.* **184**, 2518–2527 (2010).

36. Agrawal, A. Mechanisms and Implications of Age-Associated Impaired Innate Interferon Secretion by Dendritic Cells : A Mini-Review. **7**, 421–426 (2013).
37. Yang, H. *et al.* Axin expression in thymic stromal cells contributes to an age-related increase in thymic adiposity and is associated with reduced thymopoiesis independently of ghrelin signaling. *J. Leukoc. Biol.* **85**, 928–938 (2009).
38. Fagnoni, F. F. *et al.* Shortage of circulating naive CD8+ T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood* **95**, 2860–2868 (2000).
39. Naylor, K. *et al.* The Influence of Age on T Cell Generation and TCR Diversity. *J. Immunol.* **174**, 7446–7452 (2005).
40. Van Duin, D. *et al.* Prevacine determination of the expression of costimulatory B7 molecules in activated monocytes predicts influenza vaccine responses in young and older adults. *J. Infect. Dis.* **195**, 1590–1597 (2007).
41. Zhao J, Yuan Q, Wang H, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa344. doi:10.1093/cid/ciaa344. *Clin. Infect. Dis.* 1–22 (2020).
42. Shen, C. *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **323**, 1582–1589 (2020).
43. Cao, W.-C., Liu, W., Zhang, P.-H., Zhang, F. & Richardus, J. H. Disappearance of Antibodies to SARS-Associated Coronavirus after Recovery. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1162–1163 (2007).

44. Tang, F. *et al.* Lack of Peripheral Memory B Cell Responses in Recovered Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: A Six-Year Follow-Up Study. *J. Immunol.* **186**, 7264–7268 (2011).
45. Ademokun, A., Wu, Y. C. & Dunn-Walters, D. The ageing B cell population: Composition and function. *Biogerontology* **11**, 125–137 (2010).
46. Murasko, D. M. *et al.* Role of humoral and cell-mediated immunity in protection from influenza disease after immunization of healthy elderly. *Exp. Gerontol.* **37**, 427–439 (2002).
47. Fulop, T. *et al.* Frailty, Inflammation and Immunosenescence. in *Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics* **41**, 26–40 (2015).
48. Morley, J. E. *et al.* Frailty Consensus: A Call to Action. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **14**, 392–397 (2013).
49. Aprahamian, I. *et al.* Screening for Frailty With the FRAIL Scale: A Comparison With the Phenotype Criteria. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **18**, 592–596 (2017).
50. Fried, L. P. *et al.* Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **56**, 146–157 (2001).
51. Vellas, C., Delobel, P., De Souto Barreto, P. & Izopet, J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J. Nutr. Heal. Aging* **24**, 685–691 (2020).
52. Zhang, B. *et al.* Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Front. Mol. Biosci.* **7**, 1–7 (2020).

53. Di Filippo, L. *et al.* COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clin. Nutr.* (2020).  
doi:10.1016/j.clnu.2020.10.043
54. Ibarondo, F. J. *et al.* Rapid Decay of Anti–SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1085–1087 (2020).

## **CAPÍTULO XI**

### **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Daniel Del Águila Montemayor

Candidato para el grado de Especialista en Geriátría Clínica

Nací el 10 de Abril de 1989 en la Ciudad de México, soy el hijo menor de Patricia Montemayor Romero y Jaime Del Águila Reyes y hermano de Jaime Del Águila Montemayor. Quienes son el pilar de mi formación y con quiénes estaré eternamente agradecido.

Viví la mayor parte de mi vida en la Ciudad de México, estudié la Licenciatura Médico Cirujano en la Universidad Anáhuac, México norte de 2008 a 2014.

En Enero de 2016 me mudé a la ciudad de Monterrey, Nuevo León, para iniciar la residencia médica en el Hospital Universitario de la UANL.



UANL



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez.**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado.**  
**Presente.-**

Por medio de la presente reciba un cordial saludo y a la vez envío el reporte Turiniti de la tesis del Residente del último año de la Especialidad de Geriatria Clínica, Dr. Daniel del Águila Montemayor, titulada **“Niveles de anticuerpos Anti Sars-CoV-2, su relación con grupos etarios y su relación con el cuestionario Frail”** y registrada ante el comité de ética de nuestra institución bajo el registro **GE20-00005**.

Informe de Originalidad: 15% Índice de similitud, 14% Fuentes de Internet, 5% Publicaciones, 3% Trabajos del estudiante.

Bajo esta índice de porcentaje se autoriza, la tesis para que se pueda proseguir con los trámites de titulación.

Sin más por el momento agradezco la atención prestada y queda a sus órdenes.

**Atentamente,**  
**“Alere, Flammam, Veritatis”**  
**Monterrey, Nuevo León a 16 de Diciembre de 2020.**

**Dr. Abraham Antonio Vázquez García.**  
**Jefe Enseñanza del Servicio de Geriatria.**  
**Centro Regional para el Estudio del Adulto Mayor.**  
**Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”**  
**Universidad Autónoma de Nuevo León.**

CENTRO REGIONAL PARA EL ESTUDIO DEL ADULTO MAYOR  
MEDICINA INTERNA-GERIATRÍA  
Av. Francisco I. Madero Pte s/n y Ave. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México  
Tel./Fax 8123-24-36  
E-mail: [adultomayor@hu.uanl.mx](mailto:adultomayor@hu.uanl.mx)





UNTAU



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN CIENCIAS DE LA SALUD

Dr. Félix Arturo Gómez Martínez  
Investador de Estudios de Posgrado  
Presente.

Por medio de la presente recibimos con agrado la información que nos brinda en relación a su inscripción en el curso de posgrado de la especialidad de Medicina (Médico) en el área de Neurología, para el año 2020, en el marco del convenio de colaboración que se encuentra vigente entre la Universidad Nacional de Tucumán y el Hospital General de Tucumán, a través del cual se garantiza el acceso de los estudiantes de posgrado a los servicios de salud que presta el Hospital General de Tucumán.

Atentamente,  
"Alejo, Promotor, Verdader"  
Montevideo, Uruguay, 15 de Diciembre de 2020.

Dr. Alejandro Gómez Martínez  
Este documento es válido de acuerdo a lo establecido en el convenio de colaboración que se encuentra vigente entre la Universidad Nacional de Tucumán y el Hospital General de Tucumán.

AL SEÑOR DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL GENERAL DE TUCUMÁN  
MEDICINA INTERNA  
Calle 24 de Septiembre s/n - Tucumán - Tucumán - Tucumán

SUBDIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
07 2020 2020  
17 DIC 2020  
Maureen  
**RECIBIDO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
3.05 pm

---

INFORME DE ORIGINALIDAD

---

|                     |                     |               |                         |
|---------------------|---------------------|---------------|-------------------------|
| <b>15%</b>          | <b>14%</b>          | <b>5%</b>     | <b>3%</b>               |
| INDICE DE SIMILITUD | FUENTES DE INTERNET | PUBLICACIONES | TRABAJOS DEL ESTUDIANTE |

---

FUENTES PRIMARIAS

---

|          |  |               |
|----------|--|---------------|
| <b>1</b> | <b>www.elsevier.es</b><br>Fuente de Internet             | <b>1%</b>     |
| <b>2</b> | <b>cd.dgb.uanl.mx</b><br>Fuente de Internet              | <b>&lt;1%</b> |
| <b>3</b> | <b>pt.scribd.com</b><br>Fuente de Internet               | <b>&lt;1%</b> |
| <b>4</b> | <b>aprenderly.com</b><br>Fuente de Internet              | <b>&lt;1%</b> |
| <b>5</b> | <b>www.researchgate.net</b><br>Fuente de Internet        | <b>&lt;1%</b> |
| <b>6</b> | <b>hdl.handle.net</b><br>Fuente de Internet              | <b>&lt;1%</b> |
| <b>7</b> | <b>www.medicina.uanl.mx</b><br>Fuente de Internet        | <b>&lt;1%</b> |
| <b>8</b> | <b>www.reumatologiaclinica.org</b><br>Fuente de Internet | <b>&lt;1%</b> |
| <b>9</b> | <b>Núria Soriano, Aida Ribera, Josep Ramón</b>           | <b>&lt;1%</b> |

Marsal, Carlos Brotons, Purificació Cascant, Gaietà Permanyer-Miralda. "Evolución de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca. Estudio IC-QoL", Revista Española de Cardiología, 2010

Publicación

---

|                        |   |     |
|------------------------|---|-----|
| 10                     | Luis Fernando Arriola Torres, Kely Roxana Palomino Taype. "Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura", Neurología Argentina, 2020 | <1% |
| Publicación            |   |     |
| 11                     | <a href="http://www.salud.gob.ec">www.salud.gob.ec</a>  | <1% |
| Fuente de Internet     |   |     |
| 12                     | <a href="http://bredl.org">bredl.org</a>  | <1% |
| Fuente de Internet     |   |     |
| 13                     | <a href="http://documents.mx">documents.mx</a>  | <1% |
| Fuente de Internet     |   |     |
| 14                     | Submitted to Infile   | <1% |
| Trabajo del estudiante |   |     |
| 15                     | <a href="http://www.sagg.org.ar">www.sagg.org.ar</a>  | <1% |
| Fuente de Internet     |   |     |
| 16                     | <a href="http://www.bbc.com">www.bbc.com</a>  | <1% |
| Fuente de Internet     |   |     |
| 17                     | <a href="http://www.coursehero.com">www.coursehero.com</a>  | <1% |
| Fuente de Internet     |   |     |

---

|           |   |      |
|-----------|---|------|
| <b>18</b> | <b>Submitted to University of South Florida</b><br>Trabajo del estudiante | <1 % |
| <b>19</b> | <b>doku.pub</b><br>Fuente de Internet                                     | <1 % |
| <b>20</b> | <b>www.medicalnewstoday.com</b><br>Fuente de Internet                     | <1 % |
| <b>21</b> | <b>fr.scribd.com</b><br>Fuente de Internet                                | <1 % |
| <b>22</b> | <b>idoc.pub</b><br>Fuente de Internet                                     | <1 % |
| <b>23</b> | <b>www.aibarra.org</b><br>Fuente de Internet                              | <1 % |
| <b>24</b> | <b>escholarship.org</b><br>Fuente de Internet                             | <1 % |
| <b>25</b> | <b>Submitted to University of Nottingham</b><br>Trabajo del estudiante    | <1 % |
| <b>26</b> | <b>www.dib.unal.edu.co</b><br>Fuente de Internet                          | <1 % |
| <b>27</b> | <b>grupoinfeccsomamfyc.wordpress.com</b><br>Fuente de Internet            | <1 % |
| <b>28</b> | <b>seom.org</b><br>Fuente de Internet                                     | <1 % |
| <b>29</b> | <b>thecolombianpost.com</b>   |      |

---

|    |   |     |
|----|---|-----|
|    | Fuente de Internet  | <1% |
| 30 | <b>Submitted to Universidad Europea de Madrid</b><br>Trabajo del estudiante | <1% |
| 31 | <b>cdn0.scrvt.com</b><br>Fuente de Internet                                 | <1% |
| 32 | <b>pesquisa.bvsalud.org</b><br>Fuente de Internet                           | <1% |
| 33 | <b>axoncomunicacion.net</b><br>Fuente de Internet                           | <1% |
| 34 | <b>www.semes.org</b><br>Fuente de Internet                                  | <1% |
| 35 | <b>www.scribd.com</b><br>Fuente de Internet                                 | <1% |
| 36 | <b>mbvch.blogspot.com</b><br>Fuente de Internet                             | <1% |
| 37 | <b>Submitted to University of Warwick</b><br>Trabajo del estudiante         | <1% |
| 38 | <b>puntou.uanl.mx</b><br>Fuente de Internet                                 | <1% |
| 39 | <b>analesranm.es</b><br>Fuente de Internet                                  | <1% |
| 40 | <b>umm.edu</b><br>Fuente de Internet  | <1% |

---

|    |  |     |
|----|--|-----|
| 41 | <b>Submitted to Florida International University</b><br>Trabajo del estudiante | <1% |
| 42 | <b>Submitted to Universidad de Guadalajara</b><br>Trabajo del estudiante       | <1% |
| 43 | <b>saludbydiaz.com</b><br>Fuente de Internet                                   | <1% |
| 44 | <b>olfactics.aurametrix.com</b><br>Fuente de Internet                          | <1% |
| 45 | <b>Submitted to Universidad Anahuac México Sur</b><br>Trabajo del estudiante   | <1% |
| 46 | <b>www.dol.gov</b><br>Fuente de Internet                                       | <1% |
| 47 | <b>Submitted to Walden University</b><br>Trabajo del estudiante                | <1% |
| 48 | <b>agorafir.org</b><br>Fuente de Internet                                      | <1% |
| 49 | <b>Submitted to Unviersidad de Granada</b><br>Trabajo del estudiante           | <1% |
| 50 | <b>www.fehad.org</b><br>Fuente de Internet                                     | <1% |
| 51 | <b>Submitted to University of San Francisco</b><br>Trabajo del estudiante      | <1% |
| 52 | <b>es.sports.yahoo.com</b>   |     |

---

|    |  |      |
|----|--|------|
|    | Fuente de Internet   | <1 % |
| 53 | Marcos M. Lima-Martínez, Carlos Carrera Boada, Marialaura D. Madera-Silva, Waleskha Marín, Miguel Contreras. "COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional", Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, 2020<br>Publicación  | <1 % |
| 54 | <a href="https://tusrespuestasdeciencias.blogspot.com">tusrespuestasdeciencias.blogspot.com</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 55 | <a href="https://repositorio.umaza.edu.ar">repositorio.umaza.edu.ar</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 56 | María Ángeles Ballesteros Sanz, Alberto Hernández-Tejedor, Ángel Estella García, Juan José Jiménez Rivera et al. "Recomendaciones de "hacer" y "no hacer" en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por coronavirus causante de COVID-19 de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)", Medicina Intensiva, 2020<br>Publicación | <1 % |
| 57 | <a href="http://www.danilomantilla.org">www.danilomantilla.org</a><br>Fuente de Internet   | <1 % |
| 58 | <a href="https://store.apple.com">store.apple.com</a>  |      |

|    |   |      |
|----|---|------|
|    | Fuente de Internet  | <1 % |
| 59 | <a href="http://cfar-www.med.nyu.edu">cfar-www.med.nyu.edu</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 60 | <a href="http://www.resource.walgreens.com">www.resource.walgreens.com</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 61 | <a href="http://spezialsa.com">spezialsa.com</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 62 | <a href="http://www.redalyc.org">www.redalyc.org</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 63 | <a href="http://www.aesku.com">www.aesku.com</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 64 | Lars-Erik Hansson, Anna-Mia Ekström,<br>Reinhold Bergström, Olof Nyrén. "Carcinoma of<br>the Gastric Cardia: Surgical Practices and<br>Short-term Operative Results in a Defined<br>Swedish Population", World Journal of Surgery,<br>2014<br>Publicación | <1 % |
| 65 | <a href="http://www.liderdigital.com">www.liderdigital.com</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 66 | <a href="http://www.cimfweb.org">www.cimfweb.org</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 67 | <a href="http://elfosscientiae.cigb.edu.cu">elfosscientiae.cigb.edu.cu</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |

|    |  |     |
|----|--|-----|
| 68 | <a href="http://www.redccaf.com">www.redccaf.com</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 69 | <a href="http://www.aulavirtual.com.sv">www.aulavirtual.com.sv</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 70 | <a href="http://www.produccioncientificaluz.org">www.produccioncientificaluz.org</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 71 | <a href="http://www.msmanuals.com">www.msmanuals.com</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 72 | <a href="http://www.faspyn.uanl.mx">www.faspyn.uanl.mx</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 73 | <a href="http://docplayer.es">docplayer.es</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 74 | <a href="http://www.hsl.unc.edu">www.hsl.unc.edu</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 75 | <a href="http://docs.google.com">docs.google.com</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 76 | Pastora Gallego, Francisco Javier Ruperti-Repilado, Markus Schwerzmann. "Adultos con cardiopatía congénita durante la pandemia de COVID-19: ¿población de riesgo?", Revista Española de Cardiología, 2020<br>Publicación | <1% |
| 77 | <a href="http://www.univision.com">www.univision.com</a><br>Fuente de Internet   | <1% |

|    |  |     |
|----|--|-----|
| 78 | <a href="http://www.fundacioncorona.org.co">www.fundacioncorona.org.co</a><br>Fuente de Internet               | <1% |
| 79 | <a href="http://www.comsegovia.com">www.comsegovia.com</a><br>Fuente de Internet                               | <1% |
| 80 | <a href="http://www.gacetamedicademexico.com">www.gacetamedicademexico.com</a><br>Fuente de Internet           | <1% |
| 81 | <a href="http://www.uanl.mx">www.uanl.mx</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 82 | <a href="http://ameyalliyarzacursounadm.home.blog">ameyalliyarzacursounadm.home.blog</a><br>Fuente de Internet | <1% |
| 83 | <a href="http://i-dem.org">i-dem.org</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 84 | <a href="http://michoacanimparcial1.wixsite.com">michoacanimparcial1.wixsite.com</a><br>Fuente de Internet     | <1% |
| 85 | <a href="http://dspace.sheol.uniovi.es">dspace.sheol.uniovi.es</a><br>Fuente de Internet                       | <1% |
| 86 | <a href="http://as.com">as.com</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 87 | <a href="http://docs.bvsalud.org">docs.bvsalud.org</a><br>Fuente de Internet                                   | <1% |
| 88 | <a href="http://itg-salud.com">itg-salud.com</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 89 | <a href="http://www.colebioqsf2.org">www.colebioqsf2.org</a><br>Fuente de Internet                             | <1% |

|     |   |      |
|-----|---|------|
| 90  | <b>apps.who.int</b><br>Fuente de Internet   | <1 % |
| 91  | <b>J. Reina. "El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo", Vacunas, 2020</b><br>Publicación | <1 % |
| 92  | <b>www.lumiradx.com</b><br>Fuente de Internet   | <1 % |
| 93  | <b>publichealth.nyu.edu</b><br>Fuente de Internet   | <1 % |
| 94  | <b>miamor.ru</b><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 95  | <b>libres.uncg.edu</b><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 96  | <b>lib.dr.iastate.edu</b><br>Fuente de Internet   | <1 % |
| 97  | <b>alerta.salud.gob.sv</b><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 98  | <b>www.sap.org.ar</b><br>Fuente de Internet   | <1 % |
| 99  | <b>scielo.sld.cu</b><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 100 | <b>Jorge Martínez-del Río, Jesús Piqueras-Flores, Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra,</b>                | <1 % |

Martín Negreira-Caamaño et al. "Análisis de la relación entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina y la evolución de pacientes hospitalizados por infección respiratoria COVID-19", Medicina Clínica, 2020

Publicación

---

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 101 | <a href="http://www.science.gov">www.science.gov</a><br>Fuente de Internet                   | <1% |
| 102 | <a href="http://www.revistas.unal.edu.co">www.revistas.unal.edu.co</a><br>Fuente de Internet | <1% |
| 103 | <a href="http://www.grupoaulamedica.com">www.grupoaulamedica.com</a><br>Fuente de Internet   | <1% |
| 104 | <a href="http://archive.org">archive.org</a><br>Fuente de Internet                           | <1% |
| 105 | <a href="http://theconversation.com">theconversation.com</a><br>Fuente de Internet           | <1% |
| 106 | <a href="http://dugi-doc.udg.edu">dugi-doc.udg.edu</a><br>Fuente de Internet                 | <1% |
| 107 | <a href="http://eprints.ucm.es">eprints.ucm.es</a><br>Fuente de Internet                     | <1% |
| 108 | <a href="http://www.veneno.com">www.veneno.com</a><br>Fuente de Internet                     | <1% |
| 109 | <a href="http://www.revespcardiol.org">www.revespcardiol.org</a><br>Fuente de Internet       | <1% |

---

|     |   |      |
|-----|---|------|
| 110 | <a href="http://andresravarocciquiroz.blogspot.com">andresravarocciquiroz.blogspot.com</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 111 | <a href="http://cosasdeclase2014.blogspot.com">cosasdeclase2014.blogspot.com</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 112 | Alejandro González-Castro, Patricia Escudero-Acha, Yhivian Peñasco, Oihana Leizaola, Victoria Martínez de Pinillos Sánchez.<br>"Cuidados intensivos durante la epidemia de coronavirus 2019", Medicina Intensiva, 2020<br>Publicación | <1 % |
| 113 | Márcio Antonio Faria, Ricardo Santos Simões, Miriam Aparecida dos Santos, José Maria Soares Junior et al. "Pós-menopausa e sistema imune", Reprodução & Climatério, 2013<br>Publicación   | <1 % |
| 114 | <a href="http://scielo.iics.una.py">scielo.iics.una.py</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 115 | <a href="http://www.cobicor.org.ar">www.cobicor.org.ar</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 116 | <a href="http://www.cfg.sld.cu">www.cfg.sld.cu</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 117 | <a href="http://zaguan.unizar.es">zaguan.unizar.es</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |
| 118 | <a href="http://www.cap-semfyc.com">www.cap-semfyc.com</a><br>Fuente de Internet  | <1 % |

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 119 | <a href="http://link.springer.com">link.springer.com</a><br>Fuente de Internet         | <1% |
| 120 | <a href="http://lookformedical.com">lookformedical.com</a><br>Fuente de Internet       | <1% |
| 121 | <a href="http://www.venezuelatuya.com">www.venezuelatuya.com</a><br>Fuente de Internet | <1% |
| 122 | <a href="http://www.neurologia.com">www.neurologia.com</a><br>Fuente de Internet       | <1% |
| 123 | <a href="http://documentop.com">documentop.com</a><br>Fuente de Internet               | <1% |
| 124 | <a href="http://www.scielo.org.pe">www.scielo.org.pe</a><br>Fuente de Internet         | <1% |
| 125 | <a href="http://moam.info">moam.info</a><br>Fuente de Internet                         | <1% |

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 5 words

Excluir bibliografía

Activo