



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**INCIDENCIA DE MORTALIDAD CON EL USO DE
INMUNOMODULADORES EN PACIENTES CON NEUMONÍA
SEVERA COVID 19.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:
DR. LUCIO VELASCO BLAS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA CRITICA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. CESAR AUGUSTO GONZALEZ LOPEZ**



**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO
682.2020**

CDMX 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. RAMÓN MINGUET ROMERO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FELÍX ESPINAL SOLÍS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. PEDRO EDUARDO ALVARADO RUBIO
PROFESOR TITULAR

DR. CESAR AUGUSTO GONZALEZ LOPEZ
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Introducción: Dado que aun continua en controversia las estrategias terapéuticas para las formas graves de COVID 19 que cursan con hipoxemia severa e incluso refractaria a pesar de apoyo mecánico ventilatorio y considerando la respuesta inflamatoria que se presenta en esta patología se han realizado diversos estudios para determinar la relación que existe entre la mortalidad y el uso de inmunomoduladores para esta enfermedad.

Materia y métodos: el tipo de estudio realizado fue longitudinal, de características descriptivas, prospectivo para determinar la incidencia de la mortalidad en pacientes con neumonía severa por COVID 19 y los cuales recibieron inmunomoduladores como parte de tratamiento en la unidad de cuidados intensivos adultos del hospital regional Lic. Adolfo López Mateos.

Resultados: En nuestro estudio se analizaron un total de 69 pacientes, de los cuales 46 fueron masculinos y 23 femeninos, del total de pacientes la mortalidad fue del 53.6%, con 37 pacientes fallecidos; durante el periodo de estudio se administro inmunomoduladores a 11 pacientes, de estos, 8 pacientes fueron egresados por mejoría a domicilio y 3 fallecieron. Las complicaciones registradas fue sobre infección bacteriana a nivel pulmonar, sin embargo la incidencia fue mínima.

Conclusiones: el uso de inmunomoduladores en neumonía grave por COVID 19 parece tener beneficios, sin embargo aun se necesitan mas estudios que avalen su uso.

Palabras clave: COVID 19, Neumonía, Síndrome distres respiratorio agudo, Inmunomoduladores.

ABSTRACT

Introduction: Given that the therapeutic strategies for severe forms of COVID 19 that present with severe and even refractory hypoxemia despite mechanical ventilatory support are still controversial, and considering the inflammatory response that occurs in this pathology, various studies have been carried out to determine the relationship between mortality and the use of immunomodulators for this disease.

Material and methods: the type of study carried out was longitudinal, with descriptive characteristics, prospective to determine the incidence of mortality in patients with severe pneumonia due to COVID 19 and who received immunomodulators as part of treatment in the adult intensive care unit of the hospital regional Lic. Adolfo López Mateos.

Results: In our study, a total of 69 patients were analyzed, of which 46 were male and 23 female. From the total number of patients, mortality was 53.6%, with 37 deceased patients; During the study period immunomodulators were administered to 11 patients, of these, 8 patients were discharged due to improvement at home and 3 died. The complications recorded were on bacterial infection at the lung level, however the incidence was minimal.

Conclusions: the use of immunomodulators in severe pneumonia due to COVID 19 seems to have benefits, however more studies are still needed to support their use.

Key words: COVID 19, Pneumonia, Acute respiratory distress syndrome, Immunomodulators.

AGRADECIMIENTOS

A dios por darme vida, salud y la oportunidad de crecer a lado de gente que amo en lo personal y en lo profesional.

A mi padre Alfredo Velasco Martínez por su fortaleza y su apoyo, enseñandome lo fuerte que se puede llegar a ser para salir adelante a pesar de todo en contra.

A mi madre Blanca Estela Blas Pérez, por todo el amor, el apoyo, por todos los consejos y por ser mi mejor amiga en quien siempre puedo confiar, por darme la vida y las ganas de salir siempre adelante.

A mi prometida Amalia Gómez Diaz, quien me ha acompañado en todo este camino y siempre me ha dado su apoyo y comprensión para ir siempre mas adelante.

Al Dr. Cesar Augusto Gonzalez López, por transmitirme sus conocimientos, sus enseñanzas, resolver mis dudas y orientarme para el aprendizaje en mi formacion como medico especialista, le estare siempre agradecido.

A mis demás medicos adscritos que compartieron sus conocimientos, por todo el apoyo recibido; al personal de enfermeria de la unidad donde me formé.

A mis compañeros y amigos por hacer mas ameno este camino, a aquellas personas que fueron muy importantes y que ahora no estan pero los llevo en mis recuerdos.

ÍNDICE

INVESTIGADORES.....	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
AGRADECIMIENTOS	6
ÍNDICE.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
MARCO TEORICO.....	9
HIPOTESIS.....	17
OBJETIVOS.....	18
JUSTIFICACIÓN	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
CRITERIOS.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES.....	24
ANEXOS.....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la incidencia de la mortalidad con el uso de inmunomoduladores en pacientes con neumonía severa covid 19 de la unidad de cuidados intensivos adultos del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado que no hay estrategias terapéuticas específicas dirigidas para el COVID 19 y menos aun para sus formas graves, en las cuales el paciente desarrolla neumonía grave, con hipoxemia severa y en ocasiones refractaria incluso al apoyo mecánico ventilatorio, tomando en cuenta las condiciones fisiopatológicas en las cuales se considera el involucro del síndrome de liberación de citocinas y la respuesta inflamatoria que presentan los pacientes que desarrollan neumonía grave, por lo cual se busca demostrar la asociación existente entre la mortalidad de los pacientes infectados con COVID 19 y el uso de inmunomoduladores en dichos pacientes en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos

MARCO TEORICO

Con la aparición del nuevo COVID 19 y el aumento de los casos de síndrome de distres respiratorio agudo severo causado por dicho virus, situación que ha llevado a los sistemas nacionales de salud al borde del colapso, lo que ha llevado a los gobiernos nacionales a imponer severas restricciones a la población en un intento por frenar la dinámica de la infección

El espectro de manifestaciones clínicas de COVID-19 varía ampliamente, desde casos leves a graves de neumonía atípica, algunos de los cuales desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que a menudo requiere ventilación mecánica invasiva y es la principal causa de muerte en pacientes con infección por SARS COV 2. ¹

Se sugiere que la gravedad de la enfermedad respiratoria causada por el SARS-CoV-2 se debe en gran medida a una respuesta inmune exacerbada contra el virus. Esta respuesta se ha observado en brotes de virus respiratorios previos y también se puede observar en pacientes tratados con terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR). Las citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1 e IL-6 son mediadores cruciales de este proceso. ²

En el 2007 con la aparición del SARS COV, virus que provocaba infección pulmonar y síndrome de distres respiratorio agudo severo, se realizaron múltiples estudios tratando de dilucidar el origen de la inflamación y se sugirió la correlación que existe entre la gravedad y evolución de la enfermedad hacia el síndrome de distres respiratorio agudo severo³. Ya en ese entonces se conocía que la interleucina-6 (IL-6) juega un papel central en la respuesta inmune tanto innata como adquirida; esta interleucina es el inductor predominante de la respuesta de fase aguda, un mecanismo inmune innato que se desencadena por la infección y la inflamación. La IL-6 también desempeña múltiples funciones durante el desarrollo posterior de la inmunidad adquirida contra los patógenos entrantes, la estimulación de la producción de anticuerpos por las células B, la regulación de la diferenciación de macrófagos, células dendríticas y la respuesta de las células T reguladoras a la infección microbiana. Además la sobre-regulación de IL-6 fue inducida por la infección de muchos otros virus.⁴

El SARS-CoV-2 es un novedoso virus de una cadena dextrógira de RNA, encapsulado constituyéndose el séptimo coronavirus humano reconocido. El SARS-CoV-2 es diferente a los otros coronavirus que causan el resfriado común (229E, OC43, NL63 y HKU1), pero es similar al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) de 2002 (SARS) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) de 2012 (MERS). Aunque se conoce que la mayoría de sujetos con COVID-19 no desarrollan síntomas o solo tienen una manifestación leve de la enfermedad, aproximadamente el 14% desarrolla una enfermedad grave que requiere hospitalización y el 5% requiere atención en cuidados intensivos⁵, donde el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la sepsis, el choque séptico, y la falla multiorgánica son muy frecuentes.⁶ La edad avanzada y algunas comorbilidades se han asociado como factores de riesgo potenciales para desencadenar la enfermedad más severa y/o muerte.⁷

PAPEL DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS EN LAS FORMAS GRAVES DEL COVID 19

La mortalidad de los pacientes críticamente enfermos llega a ser según estudios epidemiológicos entre el 49 -60%⁸. La evidencia sugiere que el síndrome de liberación de citocinas podría desempeñar un papel importante en el COVID-19 grave. Las citocinas y quimiocinas inflamatorias, incluidas la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 β (IL-1 β), la proteína 10 inducida (IP10) y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), estaban significativamente elevadas en COVID-19. pacientes, y algunos se observaron con más frecuencia en pacientes graves que en pacientes no graves. En aquellos pacientes con COVID-19 con niveles de citocinas inflamatorias elevadas, el estudio patológico post mortem ha revelado necrosis tisular e infiltraciones de macrófagos intersticiales y monocitos en el pulmón, el corazón y la mucosa gastrointestinal. Además, la linfopenia grave con células T proinflamatorias hiperactivadas [8] y células T reguladoras disminuidas se observa comúnmente en pacientes críticamente enfermos, lo que sugiere respuestas inmunes desreguladas⁹.

El síndrome de liberación de citocinas se caracteriza por una liberación incontrolada de mediadores pro inflamatorios por parte de un sistema inmunológico muy activo. Dicho síndrome es una inmunopatogénesis común subyacente a muchos procesos patológicos, como el síndrome de distres respiratorio agudo, la sepsis, la enfermedad de injerto contra

huésped, el síndrome de activación de macrófagos inducido por enfermedades reumáticas¹⁰.

La experiencia previa con el SARS y el MERS también ha revelado un síndrome de liberación de citocinas florido en pacientes críticamente enfermos. Los estudios han demostrado que el síndrome de distres respiratorio ocurre en algunos pacientes con SARS a pesar de una carga viral decreciente, lo que sugiere que una respuesta inmune exuberante del huésped en lugar de la virulencia es posiblemente responsable de las patologías tisulares. Por tanto, la terapia antiviral sola puede resultar inadecuada¹¹.

Los corticosteroides, uno de los agentes antiinflamatorios más utilizados, los cuales se prescriben habitualmente en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (72,2%). Sin embargo, como se describe en las directrices chinas de COVID-19, los médicos deben tener cuidado con el uso de esteroides debido a sus nebulosos beneficios en el contexto de una infección respiratoria viral. Varios estudios incluso informaron resultados inferiores de los pacientes con SRAS tratados con corticosteroides¹². Otra preocupación de los corticosteroides son sus efectos adversos a corto y largo plazo. Más de la mitad de los pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo severo tratados con corticosteroides sufren dolor articular y anomalías de la médula ósea¹³. Otras terapias destinadas a amortiguar el exceso de mediadores inflamatorios séricos, como la plasmaféresis o la terapia de sustitución renal continua, requieren un equipo específico o carecen de eficacia documentada¹⁴. Por tanto, todavía existe una necesidad insatisfecha de tratamiento del síndrome de liberación de citocinas inducido por COVID-19¹⁵.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS.

El mecanismo inmunológico del síndrome de liberación de citocinas inducido por coronavirus no está completamente aclarado y los datos existentes se derivan en gran parte del coronavirus del SARS (SARS-CoV), una contraparte cercana del SARS-CoV-2. Se cree que el desencadenante es una cinética retardada de la eliminación del virus. La respuesta retardada del interferón tipo I juega un papel fundamental en el proceso del SARS. En la fase inicial, el SARS-CoV evade los receptores de reconocimiento de patrones y antagoniza la respuesta de IFN tipo I al inducir vesículas de doble membrana que carecen de receptores de

reconocimientos de patrones, esto confiere protección al ARNm y proteínas que inhiben a los receptores de reconocimiento de patrones¹⁶. El IFN tipo I en las células epiteliales alveolares de la vía aérea da como resultado una rápida y agresiva replicación viral. Las células dendríticas plasmocitoides y los macrófagos son excepciones, dichas células desarrollan una respuesta completa al SARS-CoV, que lanza una respuesta de Interferón de tipo I retardada pero robusta y libera otras citocinas inflamatorias contra el SARS-CoV. En consecuencia, la activación de las cascadas de señalización de interferón tipo I induce una expresión extensa del gen estimulado por interferón con lo cual se produce una atracción de células inflamatorias caracterizada por monocitos-macrófagos inflamatorios, neutrófilos, células dendríticas y células natural Killer al parénquima pulmonar. Este proceso amplifica la respuesta innata, formando un círculo vicioso impulsado por citocinas¹⁶.

La respuesta inmune de las células T es indispensable para la eliminación del virus, Tanto las células T reguladoras como las células T vírgenes regulan negativamente las respuestas inmunitarias innatas activadas mediante interacciones célula-célula. La producción exuberante de citocinas, como el interferón tipo I, disminuye las respuestas de las células T al inducir su apoptosis para perpetuar y agravar el síndrome de liberación de citocinas y la linfopenia, como se observa en los pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo severo. Las citocinas proinflamatorias y quimiocinas causan lesión pulmonar localizada caracterizada por daño alveolar difuso con apoptosis epitelial y endotelial, coagulación desregulada y fibrinólisis pulmonar. También pueden filtrarse a la circulación sistémica para causar manifestaciones extrapulmonares y, finalmente, síndrome de disfunción orgánica múltiple¹⁷.

Entre la excesiva producción de citocinas por macrófagos activados, la IL-6 es una de las citocinas clave en la fisiopatología del síndrome de liberación de citocinas. Se observaron niveles elevados de IL-6 en pacientes con síndrome de distres respiratorio severo y se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad. La IL-6 activa su señal de quinasa Janus uniéndose a la transmembrana o a la forma soluble del receptor de IL-6 e interactuando con la proteína gp130 unida a la membrana¹⁸. La señalización excesiva de IL-6 conduce a una infinidad de efectos biológicos que contribuyen al daño orgánico, como la maduración de las células T vírgenes en células T efectoras, la inducción de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular en las células epiteliales y el aumento de la

permeabilidad de los vasos, además de reducción de la contractilidad del miocardio¹⁹.

ASOCIACIÓN ENTRE LA INTERLEUCINA 6 Y SEVERIDAD DEL COVID 19

Los niveles elevados de citocinas también pueden ser responsables de las complicaciones letales de COVID-19. En diversos estudios se demostró que los pacientes con COVID-19, SARS o MERS presentaron distintos perfiles de citocinas. Los pacientes con COVID-19 presentaron elevación de citocinas T2 helper (interleucina-4) además de las citocinas T1 helper en comparación con los pacientes con SARS o MERS.

Se consideran muchas terapias potenciales dirigidas al sistema inmunológico del huésped que pueden ser efectivas para COVID-19, como el bloqueo de citocinas inflamatorias (IL-6, IL-1 e IFN), terapia con células madre, depleción de células inmunes, transfusión de plasma de pacientes convalecientes²⁰; entre todas estas estrategias terapéuticas se cree que el bloqueo de IL-6 es una estrategia prometedora para el síndrome de liberación de citocinas inducido por COVID. Observamos que en varios estudios de COVID-19 se informaron sistemáticamente niveles elevados de IL-6 y podrían servir como un biomarcador predictivo de la gravedad de la enfermedad²¹. Un gran estudio de cohorte retrospectivo encontró que los niveles de IL-6 se correlacionaron con la mortalidad en pacientes con COVID-19²². Mecánicamente, la IL-6 es esencial para la generación de células T17 auxiliares (Th17) en la interacción célula dendrítica-célula T. El exceso de IL-6 puede explicar la presencia de cantidades excesivas de las células Th17 observadas en pacientes con COVID-19. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre el bloqueo de IL-6 en el síndrome de liberación de citocinas relacionado con la infección por virus, los estudios en animales del SARS-CoV han demostrado que la inhibición del factor nuclear kappa-B (NF-κB), un factor de transcripción clave de IL-6, o la infección de animales con el SARS-CoV que carece de la proteína de la envoltura del coronavirus (E), un fuerte estímulo para la señalización de NF-κB, aumento la supervivencia del animal en estudio con niveles reducidos de IL-6²³. Curiosamente, notamos que las proteínas E de SARS-CoV-2 y SARS-CoV comparten una homología del 95%. Dado que la proteína E es el determinante de la virulencia y media la reacción inmunitaria del huésped al coronavirus, es razonable especular que ambos virus provocan una respuesta inmunitaria similar. Por tanto, dirigirse a IL-6 puede ser eficaz para el síndrome de liberación de citocinas inducido por COVID²⁴.

USO DE INMUNOMODULADORES EN COVID 19

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinado humanizado anti IL-6. Se une a la IL-6 que se encuentra soluble y unido a la membrana para inhibir la señalización mediada por IL-6. Como se mencionó anteriormente, el síndrome de liberación de citocinas es el efecto adverso más grave inducido por la terapia con células T receptoras de antígeno quimérico, con una incidencia del 50-100%²⁵. Se cree que la unión del receptor de células T de antígeno quimérico induce la activación de las células espectadoras para liberar cantidades masivas de interferón γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que activan aún más el sistema inmunológico innato. Células, incluidos macrófagos y células endoteliales, para secretar IL-6 y otros mediadores inflamatorios. La IL-6 es un mediador central de la toxicidad en el síndrome de liberación de citocinas, y su nivel se correlaciona con la gravedad de dicho síndrome. Clínicamente, los casos graves de síndrome de liberación de citocinas inducida por células Receptoras de antígeno quimérico se presentan con fiebre, hipoxia, insuficiencia renal aguda, hipotensión y arritmia cardíaca que a menudo justifica el ingreso en la unidad de cuidados intensivos²⁶.

Tocilizumab mostró una eficacia prometedora en el síndrome de liberación de citocinas grave. Después de una o dos dosis de tocilizumab, el 69% de los pacientes respondieron dentro de los 14 días, en los que la fiebre y la hipotensión se resolvieron en horas y los vasopresores pudieron retirarse rápidamente en varios días²⁵. El efecto de tocilizumab también se ha informado en el SRC relacionado con varias otras afecciones, como la sepsis, la enfermedad injerto contra huésped y el síndrome de activación de macrófagos²⁷. El efecto adverso grave más común son las infecciones en pacientes con artritis reumatoide, en las que la terapia crónica se mantiene durante un período de tiempo más largo (3.1-3.4/ 100 personas al año con dosis de 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas)²⁸.

Dada la eficacia de tocilizumab en el síndrome de liberación de citocinas y el papel fundamental de IL-6 en COVID-19, se considera utilizar tocilizumab para tratar casos graves de COVID-19. Con respecto a su uso clínico, la literatura sugiere tener en cuenta los siguientes factores y esperamos que ensayos clínicos futuros puedan abordarlos:

- 1) Criterios de diagnóstico: ya que actualmente no hay consenso en el diagnóstico de síndrome de liberación de citocinas en COVID-19. El diagnóstico precoz de este síndrome en pacientes con COVID-19 y el inicio rápido del tratamiento inmunomodulador pueden ser beneficiosos.
- 2) El cribado rápido de los pacientes con COVID-19 y síndrome de liberación de citocinas sería de utilidad para decidir en quienes utilizar inmunomoduladores.
- 3) Sistemas de clasificación de la gravedad de la enfermedad. La evidencia clínica sugiere que el tocilizumab está indicado sólo para casos graves, mientras que la evaluación del beneficio-riesgo favorece el tratamiento sintomático para los casos leves²⁹. Este principio parte de la premisa que la intervención oportuna en pacientes leves o moderados puede prevenir la progresión. Un sistema de clasificación de la gravedad de la enfermedad puede proporcionar una herramienta objetiva para evaluar el momento más adecuado para iniciar el tratamiento con tocilizumab. Actualmente, las directrices chinas para pacientes con grado COVID-19 clasifican en leves, moderados, graves y críticos por signos vitales, hallazgos radiográficos y complicaciones³⁰. Actualmente no está claro qué población puede beneficiarse más del tratamiento.
- 4) Infección secundaria. La infección es un efecto adverso común asociado con inmunomoduladores como tocilizumab. Los pacientes gravemente enfermos con COVID-19 son susceptibles a una infección secundaria y pueden tener un mayor riesgo de infecciones crónicas comórbidas, como la hepatitis B y la tuberculosis³¹. No está claro hasta qué punto el tocilizumab contribuye a la infección secundaria. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento es prevenir o atenuar la inflamación potencialmente mortal mientras se minimiza el potencial de una infección secundaria. Por esta razón, pueden estar indicados antibióticos profilácticos, siendo de gran importancia las evaluaciones bacteriológicas y fúngicas. Para pacientes con infección secundaria o infección crónica coexistente, se debe tener precaución con el uso de tocilizumab.
- 5) Medición de citocinas. Los niveles de citocinas pueden servir como biomarcadores para la estratificación del riesgo y el pronóstico. Un estudio de cohorte anterior sugirió que los niveles de IL-6 estaban significativamente elevados en los pacientes con COVID-19, pero variaban considerablemente entre los pacientes tanto en la UCI

como fuera de la UCI³². Esta observación plantea la cuestión de si el bloqueo de IL-6 es eficaz sólo en pacientes con niveles elevados de IL-6 en suero. Si es así, la medición de IL-6 puede ser una parte indispensable del sistema de clasificación. Además, el nivel de IL-6 por sí solo puede no ser suficiente para reflejar sus efectos funcionales posteriores. La proteína C reactiva (PCR), una proteína inflamatoria de fase aguda sintetizada por la biosíntesis hepática dependiente de IL-6, es un marcador confiable de la bioactividad de IL-6 y se utiliza para predecir la gravedad del síndrome de liberación de citocinas y monitorear el bloqueo de IL-6. La mayoría de los estudios sugirieron que los niveles elevados de PCR se asociaron con COVID-19 grave³³.

No obstante, se necesitan estudios futuros sobre todas las cuestiones anteriormente citadas con el fin de estratificar el riesgo y monitorizar el efecto terapéutico del uso de inmunomoduladores.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna: el uso de inmunomoduladores disminuye la mortalidad en pacientes de la unidad de cuidados intensivos adultos con neumonía grave COVID 19.

Hipótesis nula: el uso de inmunomoduladores no disminuye la mortalidad en pacientes de la unidad de cuidados intensivos adultos con neumonía grave COVID 19.

OBJETIVOS

GENERAL:

- Determinar la asociación entre el uso de los inmunomoduladores y la mortalidad en pacientes con neumonía grave por COVID 19 en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

ESPECÍFICO:

- Determinar la mortalidad de los pacientes con neumonía grave COVID 19 en los cuales se usaron inmunomoduladores durante su estancia la unidad de cuidados intensivos.
- Determinar cuales fueron las complicaciones asociadas al uso de inmunomoduladores y la incidencia en pacientes con neumonía grave COVID 19.

JUSTIFICACIÓN

Dado que no hay estrategias específicas para el COVID 19 y menos aun para sus formas graves, en las cuales el paciente desarrolla neumonía grave y en ocasiones refractaria incluso al apoyo mecánico ventilatorio, se busca demostrar la asociación existente entre la mortalidad de los pacientes infectados con COVID 19 y el uso de inmunomoduladores en dichos pacientes. En relación a esta asociación ha habido pocos estudios clínicos que demuestren el beneficio clínico del uso de inmunomoduladores en pacientes con covid 19, entre ellos uno de los mas importantes, el estudio COVACTA el cual es el primer estudio internacional fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo a este respecto, hasta el momento dicho estudio no ha alcanzado su objetivo primario de mejoría en el estado clínico de pacientes con neumonía asociada a covid 19 ni el objetivo secundario de reducción de mortalidad. Por lo cual se considera importante observar esta asociación entre mortalidad y uso de inmunomoduladores en un periodo de tiempo determinado en pacientes con neumonía por COVID 19 del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo longitudinal, retrospectivo, descriptivo, observacional, de tipo epidemiológico, realizado en pacientes que se ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital regional "Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE, con diagnostico de neumonía grave por infección por COVID 19, en el periodo de abril 2020 a octubre del 2020.

Para este estudio no se realizara muestreo, ya que se incluirá a toda la población ingresada en la unidad de cuidados intensivos de un periodo de tiempo determinado para el análisis estadístico se utilizara la estadística descriptiva, las variables numéricas se calcularon con medidas de tendencia central y dispersión. Se realizara representación gráfica de dichos datos en el programa de cómputo Microsoft Office Excel.

CRITERIOS

INCLUSIÓN:

- Pacientes ingresados unidad de cuidados intensivos adultos
- Pacientes con criterios clínicos, bioquímicos o radiológicos para neumonía grave por COVID 19
- Pacientes mayores de 18 años y ambos géneros.

EXCLUSIÓN:

- Pacientes con prueba PCR covid 19 negativa
- pacientes sin criterios clínicos para neumonía grave por COVID 19
- pacientes que ingresaron por activación de código mater

ELIMINACIÓN:

- pacientes con criterios de inclusión pero que usen inmunomoduladores por cualquier otra causa

ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS

La información obtenida se registro en el programa Excel donde posteriormente se exporto al programa estadístico SPSS 20.0 donde se realizó un análisis de frecuencia y porcentaje para presentar con gráficas y tablas de cada una de las variables evaluadas.

RESULTADOS

Para este trabajo de investigación 69 pacientes que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos adultos del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos cumplieron criterios de inclusión al estudio, de los cuales la distribución entre géneros fue de la siguiente manera:

- 46 pacientes del género masculino.
- 23 del género femenino

lo cual representa un porcentaje del 33.3% de pacientes femeninos y 66.6% de pacientes masculinos admitidos en el periodo de abril a octubre del 2021.

De todos los pacientes admitidos, fallecieron un total de 37 pacientes por neumonía grave por COVID 19. Lo cual representa un 53.6% de fallecidos que cumplieron criterios de inclusión para ingreso a este estudio; el 29.7% fueron del sexo femenino (11 pacientes) y 70% del sexo masculino (26 pacientes)

Dentro del numero de pacientes que se incluyeron en este estudio se administró inmunomoduladores a un total de 11 pacientes, cifra que representa el 15.9% del total de la población de estudio, dentro de los cuales como desenlace definitivo 8 pacientes de los 11 quienes recibieron inmunomoduladores fueron egresados por mejoría y solo 3 pacientes que recibieron inmunomoduladores fallecieron durante el periodo de estudio.

La complicación mas importante que se registro posterior a la administración de inmunomoduladores como parte del tratamiento para pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo severo por infección por COVID 19 fue sobreinfección, registrándose neumonía bacterianas sobre agregada en dos pacientes a los que se les administró inmunomoduladores.

DISCUSIÓN

La mortalidad de los pacientes críticamente enfermos por neumonía secundaria a infección por SARS COV 2 llega a ser según estudios epidemiológicos entre el 49-60%. La evidencia sugiere que el síndrome de liberación de citocinas podría desempeñar un papel importante en el COVID-19 grave. Las citocinas y quimiocinas inflamatorias, incluidas la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 β (IL-1 β), la proteína 10 inducida (IP10) y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), estaban significativamente elevadas en COVID-19. Estas alteraciones inmunológicas se observaron con más frecuencia en pacientes graves que en pacientes no graves. En aquellos pacientes con COVID-19 con niveles de citocinas inflamatorias elevadas, el estudio patológico post mortem ha revelado necrosis tisular e infiltraciones de macrófagos intersticiales y monocitos en el pulmón, el corazón y la mucosa gastrointestinal. Además, la linfopenia grave con células T proinflamatorias hiperactivadas y células T reguladoras disminuidas se observa comúnmente en pacientes críticamente enfermos, lo que sugiere respuestas inmunes desreguladas lo cual provoca mayor lesión y aumento de la mortalidad en estos paciente.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinado humanizado anti IL-6. Se une a la IL-6 que se encuentra soluble y unido a la membrana para inhibir la señalización mediada por IL-6. Como se mencionó anteriormente, el síndrome de liberación de citocinas es el efecto adverso más grave inducido por la terapia con células T receptoras de antígeno quimérico, con una incidencia del 50-100%. Se cree que la unión del receptor de células T de antígeno quimérico induce la activación de las células expectadoras para liberar cantidades masivas de interferón γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que activan aún más el sistema inmunológico innato. Células, incluidos macrófagos y células endoteliales, para secretar IL-6 y otros mediadores inflamatorios. La IL-6 es un mediador central de la toxicidad en el síndrome de liberación de citocinas, y su nivel se correlaciona con la gravedad de dicho síndrome. Clínicamente, los casos graves de síndrome de liberación de citocinas inducida por células T receptoras de antígeno quimérico se presentan con fiebre, hipoxia,

insuficiencia renal aguda, hipotensión y arritmia cardíaca que a menudo justifica el ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Al día de hoy diversos estudios se han realizado dentro de los cuales podemos citar al estudio COVACTA que actualmente se encuentra en fase III en donde el outcome primario de mortalidad a los 28 días no tuvo diferencias significativas, sin embargo el tiempo hasta el alta hospitalaria fue menor en el grupo de tratamiento con tocilizumab, sin diferencias entre los eventos adversos graves entre los grupos analizados.

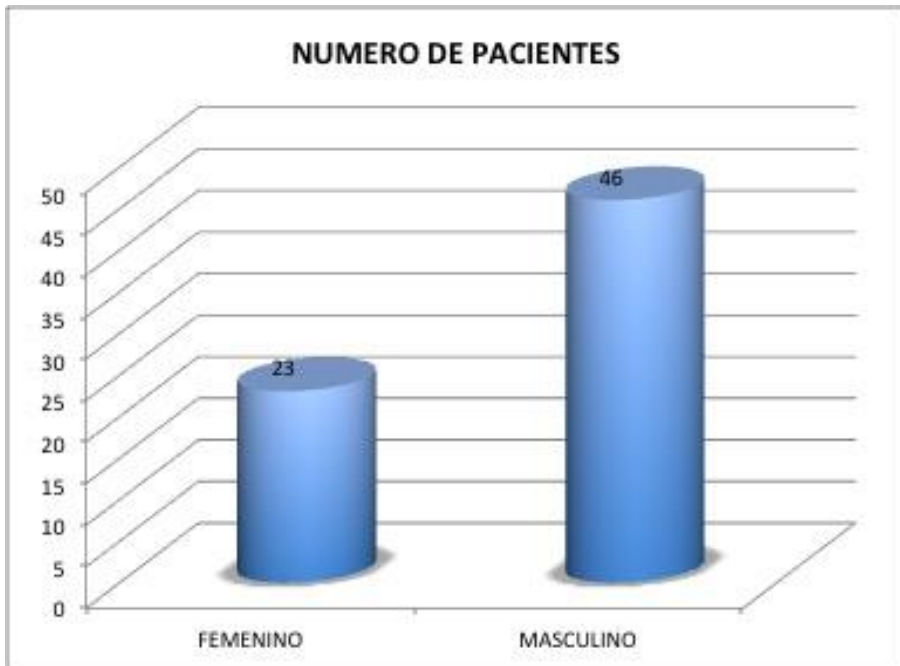
Sin embargo en otro estudio importante (REMAP-CAP) el outcome primario la mortalidad hospitalaria para los grupos combinados fue del 27 % en el grupo que recibió inmunomoduladores vs el 36% en el grupo control; lo cual vemos los resultados son diferentes entre estos estudios; esto puede deberse a diversos factores como diferencias en los criterios de inscripción, el uso de esteroides, aun no quedando claro si el uso de inmunomoduladores realmente aporta un beneficio y tampoco cuando es el momento adecuado para usarlos; por lo que habrá que esperar mas estudios para aclarar estas dudas que aun existen al respecto.

CONCLUSIONES

El uso de inmunomoduladores en neumonía grave por COVID 19 es controvertido, hasta que no se realicen mas estudios y se concluyan otros tantos que se encuentra en proceso su uso será controvertido, sin embargo parece ser que aun con las dudas que se ha generado, su administración parece ser útil en casos seleccionados y con criterios bien establecidos. En este estudio descriptivo que se realizo con pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos adultos del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. En aquellos pacientes que recibieron inmunomoduladores se observo evolución hacia la mejoría en un mayor porcentaje, así como poca incidencia de complicaciones asociadas a su uso como coincidiendo con lo que se ha observado en la literatura a nivel internacional que existe al respecto.

ANEXOS

Gráfica 1.- Distribución de la población por género.



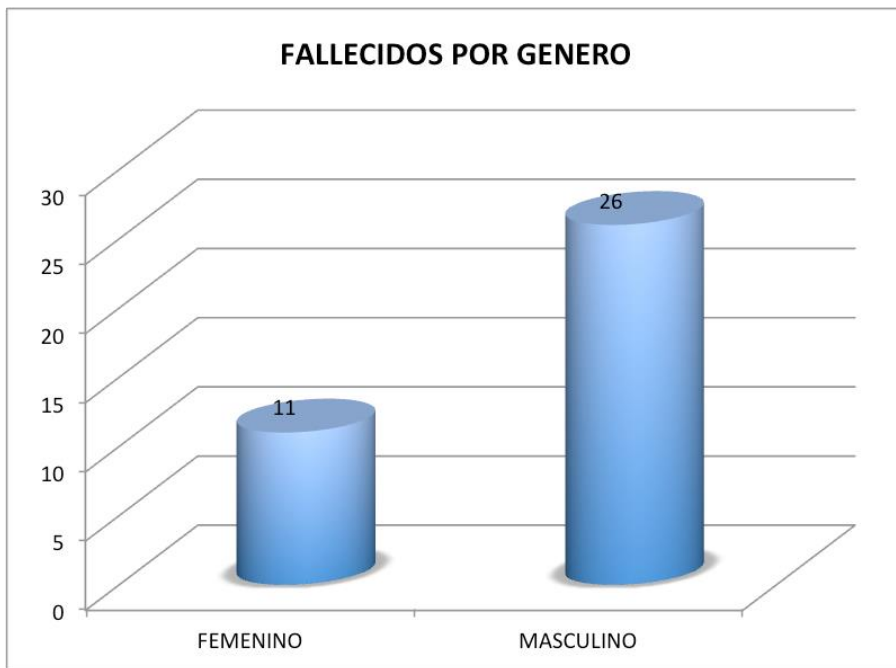
Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE

Gráfica 2.- Porcentaje de egresados vivos y fallecidos durante el estudio



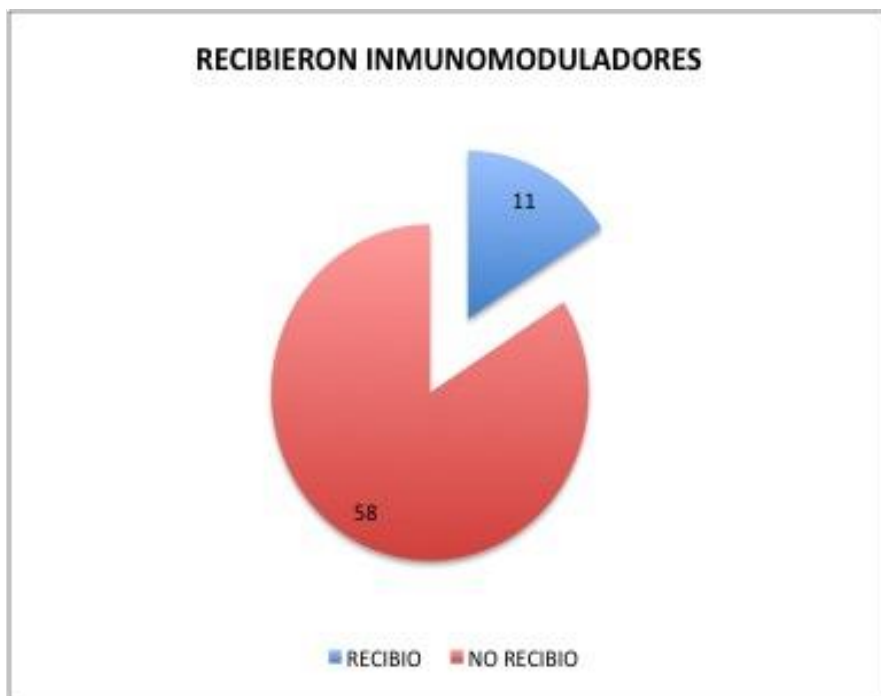
Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE

Gráfica 3.- Numero de fallecidos por genero.



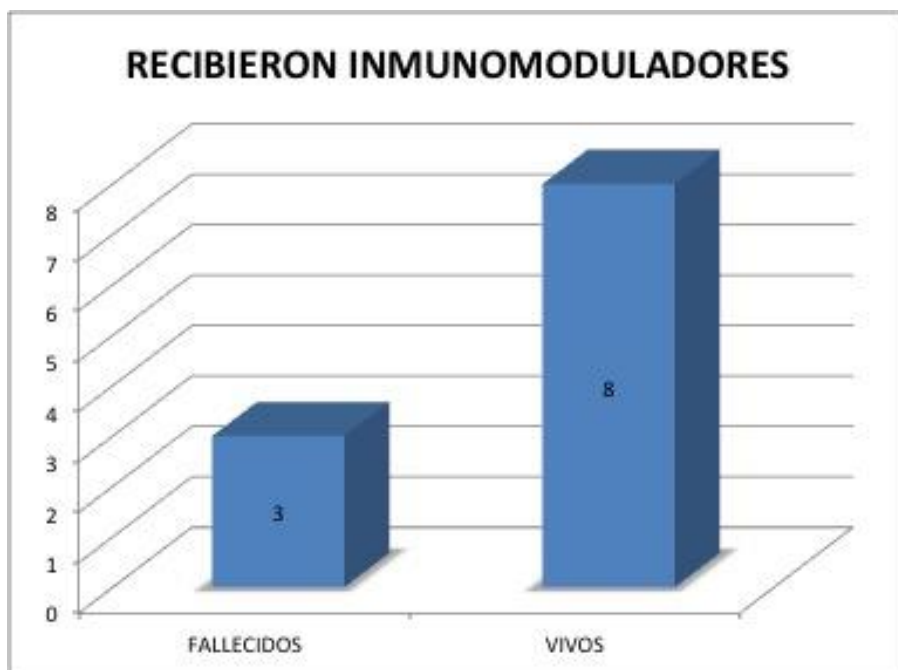
Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Gráfica 4.- Total de pacientes que recibieron inmunomoduladores.



Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Gráfica 5.- Numero de pacientes vivos y fallecidos que recibieron inmunomoduladores.



Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

BLIBIOGRAFÍA

1. Galvan Roman JM, Rodríguez SC, Roy-vallejo E, Marcos-Jiménez A, Et al; IL-6 serum levels predict severity and response to Tocilizumab in COVID-19: an observational study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020.
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020.
3. Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF alpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway. *Virusres*. 2007.
4. Banerjee, S., Narayanan, K., Mizutani, T., Makino, S. Murine coronavirus replication-induced p38 mitogen-activated protein kinase activation promotes interleukin-6 production and virus replication in cultured cells. *J. Virol*. 2002.
5. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team [corresponding author Yanping Zhang]. *Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020*. *China CDC Wkly*. 2020.
6. Yang R-Z, Lee M-J, Hu H, Pray J, Wu H-B, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Metab*. 2006.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020
8. X. Yang, Y. Yu, J. Xu, H. Shu, J. Xia, H. Liu, et al., Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia

in Wuhan, China: a single- centered, retrospective, observational study, *Lancet Respir Med* (2020).

9. C. Qin, L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, S. Yang, Y. Tao, et al., Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China, *Clin. Infect. Dis.* (2020)
10. S. Mahajan, C.E. Decker, Z. Yang, D. Veis, E.D. Mellins, R. Faccio, Plcgamma2/ Tmem178 dependent pathway in myeloid cells modulates the pathogenesis of cytokine storm syndrome, *J. Autoimmun.* 100 (2019).
11. J.S. Peiris, C.M. Chu, V.C. Cheng, K.S. Chan, I.F. Hung, L.L. Poon, et al., Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study, *Lancet* 361 (2003)
12. C.D. Russell, J.E. Millar, J.K. Baillie, Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury, *Lancet* 395 (2020).
13. J.F. Griffith, G.E. Antonio, S.M. Kumta, D.S. Hui, J.K. Wong, G.M. Joynt, et al., Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids, *Radiology* 235 (2005).
14. E.M. Borthwick, C.J. Hill, K.S. Rabindranath, A.P. Maxwell, D.F. McAuley, B. Blackwood, High-volume haemofiltration for sepsis in adults, *Cochrane Database Syst. Rev.* 1 (2017).
15. A. Zumla, D.S. Hui, E.I. Azhar, Z.A. Memish, M. Maeurer, Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option, *Lancet* 395 (2020)
16. R. Channappanavar, A.R. Fehr, R. Vijay, M. Mack, J. Zhao, D.K. Meyerholz, et al., Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice, *Cell Host Microbe* 19 (2016)

17. J.M. Nicholls, L.L. Poon, K.C. Lee, W.F. Ng, S.T. Lai, C.Y. Leung, et al., Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome, *Lancet* 361 (2003).
18. D.E. Johnson, R.A. O'Keefe, J.R. Grandis, Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 15 (2018).
19. T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto, Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm, *Immunotherapy* (2016).
20. C. Chen, X.R. Zhang, Z.Y. Ju, W.F. He, [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies, *Zhonghua Shaoshang Zazhi* 36 (2020).
21. Y. Gao, T. Li, M. Han, X. Li, D. Wu, Y. Xu, et al., Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19, *J. Med. Virol.* (2020).
22. F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet* 395 (2020).
23. M.L. DeDiego, J.L. Nieto-Torres, J.A. Regla-Nava, J.M. Jimenez-Guardeno, R. Fernandez-Delgado, C. Fett, et al., Inhibition of NF-kappaB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival, *J. Virol.* 88 (2014).
24. J.L. Nieto-Torres, M.L. DeDiego, C. Verdia-Baguena, J.M. Jimenez-Guardeno, J.A. Regla-Nava, R. Fernandez-Delgado, et al., Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis, *PLoS Pathog.* (2014).
25. R.Q. Le, L. Li, W. Yuan, S.S. Shord, L. Nie, B.A. Habtemariam, et al., FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric

antigen receptor T cell-induced severe or life threatening cytokine release syndrome, *Oncol.* 23 (2018).

26. S.S. Neelapu, S. Tummala, P. Kebriaei, W. Wierda, C. Gutierrez, F.L. Locke, et al., Chimeric antigen receptor T-cell therapy assessment and management of toxicities, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 15 (2018).
27. G.A. Kennedy, A. Varelias, S. Vuckovic, L. Le Texier, K.H. Gartlan, P. Zhang, et al., Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial, *Lancet Oncol.* 15 (2014).
28. G.R. Burmester, A. Rubbert-Roth, A. Cantagrel, S. Hall, P. Leszczynski, D. Feldman, et al., Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA), *Ann. Rheum. Dis.* 75 (2016).
29. D.W. Lee, R. Gardner, D.L. Porter, C.U. Louis, N. Ahmed, M. Jensen, et al., Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome, *Blood* 124 (2014).
30. *The Management of COVID-19, the sixth ed., (2020).*
31. X. Yang, Y. Yu, J. Xu, H. Shu, J. Xia, H. Liu, et al., Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single- centered, retrospective, observational study, *Lancet Respir Med* (2020).
32. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 395 (2020).
33. Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang, F. Huang, F. Wang, J. Yuan, et al., Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury, *Sci. China Life Sci.* (2020).