



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO  
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MÉDICA CRÍTICA

“OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA  
SEVERA POR SARS-COV-2”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICO

PRESENTADO POR: DR. GUSTAVO HERNANDEZ BASURTO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA CRÍTICA.

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. MARTIN MENDOZA RODRIGUEZ

DICIEMBRE 2020

CD.MX.



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.

**“OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
NEUMONÍA SEVERA POR SARS-COV-2”**

**AUTOR: GUSTAVO HERNÁNDEZ BASURTO**

**Vo. Bo  
DR MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRITICA**

**Vo. Bo.  
DRA. LILIA ELENA MONROY RAMIREZ DE ARELLANO**

**DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN.  
SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

**“OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
NEUMONÍA SEVERA POR SARS-COV-2”**

**Director de Tesis**

**Dr. Martin Mendoza Rodríguez**

**Asesor de Tesis**

**Dr. Alfonso López González**

**Asesor de Tesis**

**Dr. Fernando Molinar Ramos**



## INDICE.

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Marco teórico.....	5
Planteamiento del Problema.....	31
Justificación.....	32
Objetivos.....	34
Material y métodos.....	35
Resultados.....	36
Discusión.....	58
Conclusiones.....	61
Recomendaciones.....	62
Referencia Bibliográfica.....	63

## **I. Resumen.**

En los primeros estudios que evaluaron los factores de riesgo de enfermedad grave y / o muerte por COVID-19, no se consideró el posible papel de la obesidad. En este momento, se considera uno de los factores que pueden influir en las diferencias de mortalidad. Se puede decir que la obesidad puede jugar un papel importante en la infección por COVID-19. Existen varios factores que podrían influir en el aumento del riesgo de complicaciones y complicaciones por COVID-19 en pacientes obesos, el primero de los cuales sería la asociación de la obesidad con otras comorbilidades y con una mayor predisposición a los fenómenos tromboembólicos que la población general y una persistencia. respuesta inflamatoria, factores que ya se han asociado a una peor evolución de COVID-19. Este estudio habla sobre el papel de la obesidad en COVID-19, con especial atención a la ventilación mecánica y los factores de riesgo asociados. En un análisis observacional prospectivo de 81 pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos con COVID-19 en el hospital general Rubén Leñero y Villa, el IMC de los pacientes críticos fue significativamente mayor en comparación con aquellos sin complicaciones. La prevalencia de obesidad (IMC > 25) entre los que murieron fue del 100% en comparación con el 25% en aquellos con obesidad gastrointestinal. En pacientes con COVID-19, la obesidad fue un factor de riesgo para progresar a la mortalidad. Se consideran varias implicaciones de la pandemia en las personas con obesidad, en relación con las posibles dificultades en el manejo de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Las personas con obesidad deben ser tratadas como una población de alto riesgo y se deben intensificar las medidas de prevención del contagio antes de la infección y se debe brindar asistencia especializada en los casos de COVID-19 confirmado.

## **I. Summary.**

In early studies evaluating risk factors for severe illness and / or death from COVID-19, the possible role of obesity was not considered. At this time, it is considered to be one of the factors that may influence the mortality differences. It can be said that obesity can play an important role in COVID-19 infection. There are several factors that could influence the increased risk of complications and complications from COVID-19 in obese patients, the first of which would be the association of obesity with other comorbidities and with a greater predisposition to thromboembolic phenomena than the population general and a persistent inflammatory response, factors that have already been associated with a worse evolution of COVID-19. This study talks about the role of obesity in COVID-19, with special attention to mechanical ventilation and associated risk factors. In a prospective observational analysis of 81 patients

admitted to the intensive care units with COVID-19 at the Rubén Leñero y Villa general hospital, the BMI of critically ill patients was significantly higher compared to those without complications. The prevalence of obesity (BMI > 25) among those who died was 100% compared to 25% in those with GI obesity. In patients with COVID-19, obesity was a risk factor for progressing to mortality. Several implications of the pandemic on people with obesity are considered, in relation to the possible difficulties in the management of patients admitted to intensive care units. People with obesity should be treated as a high-risk population and contagion prevention measures should be intensified before infection and specialized assistance provided in cases of confirmed COVID-19.



## II. Introduccion

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades de salud de la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China informaron sobre la presencia de 27 casos con síndrome de diestres respiratorio agudo de etiología desconocida. Las primeras infecciones se asociaron a un mercado de mariscos y animales salvajes. El 7 de enero de 2020, en el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) se identificó el agente etiológico de la neumonía desconocida como un coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo, al que se le denominó SARS-CoV-2 por sus siglas en ingles (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), por su similitud con el SARS-CoV descubierto en 2003.

El 13 de enero de 2020, el Ministerio de Salud Pública de Tailandia reportó el primer caso confirmado por laboratorio de SARS-CoV-2 en un paciente de 61 años residente de Wuhan, China. El 14 de enero, Japón informó la presencia de un caso de neumonía en una persona con antecedente de viaje a Wuhan, que se confirmó por laboratorio para SARS-CoV-2. El 20 de enero, Corea del Sur notifica un caso de SARS-CoV-2, con antecedente de viaje a Wuhan, China.

El 21 de enero, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. informa del primer caso confirmado en America Latina. El paciente de la misma manera que los anteriores, cuenta con antecedente de viaje a Wuhan, China.

El primer caso índice de COVID-19 en México se detectó el 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México. El 28 de febrero se confirmaron dos casos más por lo que se activa la fase 1 de COVID-19 donde los casos de infección son importados del extranjero y no hay casos de contagio local; el número de personas infectadas con el virus es limitado y no hay medidas estrictas de salud, excepto acciones con el objetivo de difundir las acciones preventivas. El 11 de marzo, la OMS clasificó a la infección por SARS COV 2 como pandemia, siguiendo con la estadística el 18 de marzo se reportaron 118 casos confirmados de COVID-19, ese mismo día, la Secretaría de Salud confirmó la primera muerte por COVID-19.

El gobierno federal decretó el 24 de marzo el inicio de la fase 2 de la pandemia por COVID-19 en el país. La cual consiste en suspender principalmente ciertas actividades económicas, restringir congregaciones masivas y se realiza la recomendación de permanecer en su domicilio a la población en general, especialmente a las personas con factores de riesgo.

El 30 de marzo, dada la evolución de la enfermedad con el aumento de casos confirmados y el número de muertes por dicha enfermedad se decretó una emergencia de salud nacional en México,

El 21 de abril del 2020 se dio por iniciada la fase 3 por COVID-19 en México, ya que se tenía evidencia de brotes activos y propagación en el territorio nacional con más de mil casos.

Al 17 de Julio de 2020, a nivel mundial se reportaron 13,616,593 casos confirmados y 585,727 defunciones con una tasa de letalidad global del 4.3%. En México hasta esta fecha se registraron 331,298 casos y 38,310 defunciones por COVID-19 <sup>1</sup>.

## Marco Teórico.

### Definición de neumonía atípica por SARS COV-2.

Es el caso confirmado con resultado positivo a la prueba de laboratorio para COVID-19, la cual consiste en el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR).

También puede ser caso sospechoso el cual se define como un caso que cumple dos de los criterios siguientes: fiebre, evidencia radiográfica de neumonía, leucopenia o linfopenia.

Otra definición puede ser: caso asintomático que se define como confirmado por RT-PCR con temperatura corporal normal o que presente síntomas leves<sup>1</sup>.

### Etiología.

El SARS-CoV-2 se aisló por primera vez en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF) de tres pacientes con COVID-19 del Hospital Wuhan Jinyintan el 30 de diciembre de 2019. SARS-CoV-2 es un miembro del orden *Nidovirales* y de la familia *Coronaviridae* la cual consta de dos subfamilias, *Coronavirinae* y *Torovirinae*.

La subfamilia *Coronavirinae* se subdivide en cuatro géneros:

- (a) El alfacoronavirus contiene el coronavirus humano (HCoV) -229E y HCoV-NL63
- (b) Betacoronavirus incluye HCoV-OC43, coronavirus humano del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-HCoV), HCoV-HKU1 y coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV)
- (c) El gammacoronavirus incluye virus de ballenas y aves
- (d) Deltacoronavirus incluye virus aislados de cerdos y aves.

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario (+ ssRNA) con envoltura y sentido positivo el cual pertenece al Betacoronavirus junto con dos virus altamente patógenos, SARS-CoV y MERS-CoV<sup>2</sup>.

El SARS-CoV-2 es virión con un tamaño de genoma de 29,9 kb posee una nucleocápside compuesta de ARN genómico y fosforilados de proteína de la nucleocápside. La nucleocápside está enterrada dentro de las bicapas de fosfolípidos y cubierta por dos tipos diferentes de proteínas de espiga: el recortador de glucoproteína de espiga (S) que existe en todos los CoV, y la hemaglutinina-esterasa (HE) solo compartida entre algunos CoV. La proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E) se encuentran entre las proteínas S en la envoltura viral. El genoma del SARS-CoV-2 tiene secuencias terminales 5' y 3' (265 nt en el terminal 5' y 229 nt en la región terminal 3'), lo cual es típico de los  $\beta$ -CoV, con un gen de orden 5'-replicasa marco de lectura abierto (ORF) 1ab-S-envolvente (E) -membrana (M) -N-3'. Los genes predichos S, ORF3a, E, M y N del SARS-CoV-2 tienen una longitud de 3822, 828, 228, 669 y 1260 nm, respectivamente. Similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 lleva un gen ORF8 predicho (366 nt de longitud) ubicado entre los genes M y N ORF.

La partícula viral tiene un diámetro de 60 ~ 100 nm y aparece redonda u ovalada. La mayor parte del conocimiento sobre las propiedades fisicoquímicas de los CoV proviene de SARS-CoV y MERS-CoV. El SARS-CoV-2 puede inactivarse por UV o calentarse a 56° C durante 30 minutos, y también es sensible a la mayoría de los desinfectantes como el éter dietílico, etanol al 75%, cloro, ácido peracético y cloroformo. Se ha informado que el SARS-CoV-2 era más estable en plástico y acero inoxidable que en cobre y cartón, y se detectó un virus viable hasta 72 h después de la aplicación en estas superficies. En cartón, la vida media de SARS-CoV-2 fue más larga que la de SARS-CoV y la viabilidad más larga de ambos virus fue en acero inoxidable y plástico.

El SARS-CoV-2 se considera un nuevo Betacoronavirus que infecta a los seres humanos. El análisis filogenético del genoma del SARS-CoV-2 indica que el virus está estrechamente relacionado (con una identidad del 88%) con dos coronavirus similares al SARS derivados de murciélagos recolectados en 2018 en el este de China. Un estudio adicional encontró que el virus está más relacionado con BatCoV RaTG13, un coronavirus de murciélago que se detectó previamente en *Rhinolophus affinis* de la provincia de Yunnan, con 96.2% de identidad de secuencia genómica general. Un

estudio encontró que no hay evidencia de eventos de recombinación detectados en el genoma de SARS-CoV-2 de otros virus que se originan en murciélagos como BatCoV RaTG13, SARS-CoV y SARSr-CoVs. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los murciélagos podrían ser el huésped original de este virus.

Este tipo de virus causa enfermedades en animales y humanos, que pueden ser infecciones respiratorias, como el resfriado común, o infecciones más agudas como el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS)-CoV y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS)-CoV3. Generalmente se puede encontrar en un reservorio animal, como el MERS-CoV que se transmitió de los camellos a los humanos y el SARS-CoV de animales exóticos. Se cree que el reservorio para el SARS-CoV-2 puede ser el murciélago, aunque todavía no está totalmente probado. La Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a esta enfermedad COVID-19<sup>3</sup>.

Se ha reportado que la COVID-19 se puede transmitir de persona a persona a través del contacto directo con un individuo infectado o cuando una persona tose o estornuda y genera unas pequeñas gotitas que quedan suspendidas en el aire y que se pueden desplazar hasta 1,8 metros aproximadamente. También se ha detectado que el virus puede transmitir a través del contacto con superficies contaminadas o fomites.

Un estudio indicó que el período de incubación promedio fue de 5.2 días (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 4.1–7.0). Se ha encontrado que el período de incubación es de 19 o 24 días, aunque las definiciones de casos generalmente se basan en una ventana de 14 días<sup>4</sup>.

### **Factores de riesgo**

Los primeros informes han identificado la obesidad entre otras comorbilidades como la diabetes, la hipertensión, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca, como factores de riesgo asociados con resultados graves en pacientes hospitalizados con Covid-19. Sin embargo, hasta ahora sólo un estudio transversal ha determinado factores de riesgo para Covid-19 en la población general y ha encontrado que la

obesidad y la enfermedad renal crónica (ERC) son predictores sin asociación estadísticamente significativa para otras enfermedades crónicas.

La incidencia de la infección por SARS-CoV-2 se observa con mayor frecuencia en pacientes varones adultos con una mediana de edad de los pacientes entre 34 y 59 años. El SARS-CoV-2 también es más propenso a infectar a personas con comorbilidades crónicas como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y diabetes. La mayor proporción de casos graves ocurre en adultos  $\geq 60$  años de edad, y en aquellos con ciertas condiciones subyacentes, como enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y diabetes. Las manifestaciones graves también pueden estar asociadas con coinfecciones<sup>5</sup>.

Segun el informe del Centro Nacional de Auditoría e Investigación de Cuidados Intensivos (ICNARC) sobre COVID-19 en cuidados críticos del Reino Unido (27 de marzo de 2020), se observó que el 72.1% de 775 pacientes con COVID-19 confirmado tenían sobrepeso u obesidad y que entre los pacientes con IMC  $\geq 30$  que se habían sometido a cuidados intensivos, el 60,9% de ellos fallecieron.

Además, según datos italianos publicados el 6 de abril de 2020 por el Instituto Superior de Sanità (ISS), se encontró una prevalencia general de obesidad del 10.0% entre 1290 pacientes fallecidos. En un estudio de cohorte retrospectivo en un solo centro francés realizado por Muscogiurni que evaluó a 124 pacientes consecutivos ingresados en cuidados intensivos por SARS-CoV-2, se observó que la obesidad (IMC  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>) y la obesidad severa (IMC  $\geq 35$  kg / m<sup>2</sup>) estaban presentes en 47.6% y 28.2% de los casos, respectivamente, que los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva (IMV) aumentaron con las categorías de IMC y fue mayor en pacientes con IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup><sup>6</sup>.

En un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro realizado por Simmonet, ingresaron a todos los pacientes consecutivos a la unidad de cuidados intensivos por SARS-CoV-2 en el Hospital Roger Salengro en el "Centre Hospitalier Universitaire de

Lille" (CHU Lille, Francia) entre el 27 de febrero de 2020 y abril 5, 2020. Todos los pacientes fueron diagnosticados con neumonía COVID-19 según la guía provisional de la Organización Mundial de la Salud. Los pacientes se clasificaron según su IMC en las siguientes cuatro categorías: delgado (de 18.5 a <25 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (de 25 a <30 kg/m<sup>2</sup>), obesidad moderada (de 30 a <35 kg/m<sup>2</sup>), y obesidad severa ( $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>). La obesidad (IMC  $\geq 30$ ) y la obesidad severa (IMC  $\geq 35$ ) fueron significativamente más frecuentes entre los participantes con SARS-CoV-2 respectivamente, el principal hallazgo fue la alta frecuencia de obesidad entre los pacientes ingresados en cuidados intensivos por SARS-CoV-2.

En general, el 47.5% presentó obesidad (IMC  $\geq 30$ ), incluida la obesidad de clase II (IMC 35-39.9) en 13.7% y la obesidad de clase III (IMC  $\geq 40$ ) en 14.5%<sup>7</sup>.

SooLim y Yang obtuvo datos de un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se inscribieron los 28 pacientes confirmados con COVID-19 en la República de Corea. Cinco de estos pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>. Zheng investigó a 214 pacientes con COVID-19, y comparó a pacientes con obesidad, descubrió que la obesidad estaba asociada con un riesgo 6 veces mayor de enfermedad grave por COVID-19<sup>8</sup>.

Por último, en una de las primeras cohortes de EEUU examinadas para determinar la asociación de la obesidad con la gravedad de COVID-19 se encontró que la obesidad severa (IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) se asoció con la admisión a la UCI, mientras que los antecedentes de enfermedad cardíaca y obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) se asociaron independientemente con el uso de IMV<sup>9</sup>.

### **Fisiopatología**

El rango de hospedador de un virus se rige por múltiples interacciones moleculares, incluida la interacción del receptor siendo esta de las principales, así mismo una

respuesta del huésped a la infección viral mediando la inflamación y la actividad antiviral celular siendo esta crítica para inhibir la replicación y diseminación viral, sin embargo, las respuestas excesivas junto a los efectos líticos por parte del huésped generan un mayor daño al organismo.

En este contexto es necesario de tomar en cuenta varios aspectos para entender la fisiopatología dentro de los cuales se encuentran:

- Receptor del coronavirus
  - Entrada y replicación de coronavirus
  - Presentación de antígeno en la infección por coronavirus
  - Inmunidad humoral y celular
  - Tormenta citocinica
  - Cambios orgánicos
  - Paciente obeso<sup>10</sup>.
- 
- ***Receptor del coronavirus***

El primer paso en la infección es la unión del virus a una célula huésped a través de su receptor objetivo. Este nuevo virus se dirige principalmente a las células epiteliales de las vías respiratorias, a las células epiteliales alveolares, a las células endoteliales vasculares y a los macrófagos en el pulmón, todos los cuales expresan el receptor receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) utilizado por el SARS-CoV. Siendo este uno de los principales factores para entender la fisiopatología, teniendo en cuenta que la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) es un receptor funcional secuestrado por el SARS-CoV-2 para la entrada celular. ACE2 es una proteína de membrana tipo I expresada en pulmón, corazón, riñón e intestino principalmente asociada con enfermedades cardiovasculares. La ACE2 de longitud completa consta de un dominio de peptidasa N-terminal (PD) y un dominio similar a Collectrin (CLD) terminal C que termina con una hélice transmembrana única y un segmento intracelular de 40 aminoácidos. ACE2 también proporciona un sitio de unión



directa para las proteínas S de CoV La proteína S de CoV existe en una conformación de pre-fusión metaestable que sufre un reordenamiento estructural dramático para fusionar la membrana viral con la membrana de la célula huésped.

Este proceso es desencadenado por la subunidad S1 y la unión del receptor de la célula huésped, que desestabiliza el trímero de pre-fusión, lo que resulta en el desprendimiento de la subunidad S1 y la transición de la subunidad S2 a una conformación post-fusión altamente estable. Para activar un receptor de células huésped, el dominio de unión al receptor (RBD) de S1 sufre movimientos conformacionales tipo bisagra que ocultan o exponen transitoriamente los determinantes de la unión al receptor. Para descubrir el potencial del SARS-CoV-2 para infectar a los humanos, se han analizado los dominios de unión al receptor (RBD) de su proteína S, que está en contacto con ACE2. La evidencia biofísica y estructural sugiere que la proteína SARS-CoV-2 S probablemente se une al ACE2 humano con una afinidad 10-20 veces mayor que el SARS-CoV]. Otra evidencia estructural sugiere que el complejo ACE2-BOAT1 puede unirse a dos proteínas S simultáneamente<sup>11</sup>.

- **Entrada y replicación de coronavirus**

El SARS-CoV-2 posee y expresa las proteínas de replicación del coronavirus características que consisten en proteínas de picopepitamérico, poliproteínas, nucleoproteínas y proteínas de membrana, como la ARN polimerasa, la proteasa tipo 3-quimotripsina, la proteasa tipo papaína, la helicasa, la glucoproteína y el accesorio proteínas. La proteína S de CoV se ha considerado como un determinante notable de la entrada de virus en las células huésped. Los picos de glucoproteína en la superficie externa de los coronavirus son responsables del afecto, la unión obligatoria y la entrada del virus a las células huésped, a través de sus receptores celulares, como ACE2 para SARS-CoV y SARS-CoV-2, CD209L (un tipo C lectina, también llamada L-SIGN) para SARS-CoV, y DPP4 para MERS-CoV. La proteína de pico de SARS-CoV-2 contiene una estructura tridimensional en la región RBD, los 394 residuos de glutamina en esa región

de SARS-CoV-2 son reconocidos por los residuos críticos de lisina 31 en el receptor ACE2 humano.

La entrada de SARS-CoV en las células huésped fue reconocida principalmente por la fusión directa de membrana entre el virus y la membrana plasmática. Esta fusión directa de la membrana de SARSCoV se debe a un evento de escisión proteolítica crítica en la proteína S en la posición (S20), que media la fusión de la membrana y la infectividad viral, las vías de entrada mediadas por la endocitosis dependiente e independiente de clatrina. Después de ingresar a las células, el genoma de ARN del virus se libera en el citoplasma y se traduce en dos poliproteínas y proteínas estructurales, luego de lo cual el genoma viral comienza a replicarse. Las glicoproteínas de la envoltura recién creadas se insertan en la membrana del retículo endoplásmico o Golgi, y la nucleocápside se forma mediante la combinación de ARN genómico y proteína nucleocápside. Las partículas virales germinan en el retículo endoplásmico-compartimento intermedio de Golgi (ERGIC) y las vesículas que contienen las partículas virales se combinan con la membrana plasmática para descargar el virus<sup>12</sup>.

- **Presentación de antígeno en la infección por coronavirus**

Las células de presentación de antígenos (APC), que son parte fundamental de la inmunidad antiviral del cuerpo, reconocen los antígenos y péptidos antigénicos liberados por el virus al ingresar a las células. Los linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos de virus reconocen los péptidos antigénicos que se presentan por el complejo de histocompatibilidad principal (MHC; o antígeno leucocitario humano (HLA) en humanos) principalmente MHC-I. Las células T CD4 + promueven la producción de anticuerpos específicos de virus activando las células B dependientes de T. Las células T CD8 + son citotóxicas y pueden matar células infectadas por virus y representan aproximadamente el 80% del total de células inflamatorias infiltrativas en el intersticio pulmonar en pacientes infectados con SARS-CoV y desempeñan un papel vital en la eliminación de CoV en células infectadas e inducen lesiones inmunes. Lamentablemente, todavía no hay ninguna declaración al respecto, y solo podemos

obtener información de investigaciones anteriores sobre SARSCoV y MERS-CoV [30]. En la infección por MERS-CoV, las moléculas MHC II, como HLA-DRB1 \* 11: 01 y HLA DQB1 \* 02: 0, están relacionadas con la susceptibilidad a la infección por MERS-CoV<sup>13</sup>.

- **Inmunidad humoral y celular**

Las respuestas de las células T y B contra el SARS-CoV-2 se detectan en la sangre alrededor de 1 semana después del inicio de los síntomas de COVID-19. Las células T CD8 + son importantes para atacar y matar directamente a las células infectadas por virus, mientras que las células T CD4 + son cruciales para preparar las células T CD8 + y las células B. Las células T CD4 + también son responsables de la producción de citoquinas para impulsar el reclutamiento de células inmunes.

La primera autopsia de un paciente con COVID-19 reveló una acumulación de células mononucleares (probablemente monocitos y células T) en los pulmones, junto con bajos niveles de células T hiperactivas en la sangre periférica. Junto con informes de linfopenia y niveles reducidos de células T periféricas en pacientes, estos hallazgos sugieren que las células T son atraídas fuera de la sangre hacia el sitio infectado para controlar la infección viral. En pacientes con COVID-19, el aumento del agotamiento de las células T y la reducción de la diversidad funcional predijeron enfermedad grave. A pesar de la respuesta alterada, los pacientes que se recuperaron de la infección por SARS-CoV desarrollaron células T de memoria específica de coronavirus, que se encontraron hasta 2 años después de la recuperación<sup>14</sup>.

Las células T CD4 + específicas de SARS-CoV expresan IFN $\gamma$ , TNF e IL-2, lo que sugiere que los pacientes con infección por SARS-CoV exhiben una respuesta de células T<sub>H</sub> 1 y utilizan principalmente inmunidad celular para controlar la infección. Aunque este perfil proinflamatorio puede ser un factor agravante para la inmunopatogénesis, se ha hipotetizado que las células T CD4 + controlan el SARS, ya que el agotamiento de estas células en ratones resultó en una eliminación más lenta del virus del huésped y una inflamación pulmonar más severa. Con el uso de una cepa de SARS-CoV adaptada al ratón, la inmunización con células dendríticas que portan péptidos de SARS-CoV dio

como resultado un mayor número de CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> específicos de virus. Células T que se acumularon en los pulmones y aumentaron la supervivencia. Además, la transferencia de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> específicas de SARS-CoV a ratones inmunodeficientes resultó en una mejor protección contra una cepa de SARS-CoV adaptada a ratones<sup>15</sup>.

A pesar de la evidencia de un papel importante de las células T en el control de la infección, varias formulaciones de vacunas contra el SARS-CoV previamente probada en modelos animales mostraron signos de inmunopatología asociada con la infiltración de eosinófilos mediada por células Th2. En particular, los ratones envejecidos que fueron vacunados parecían mostrar una inmunopatología aumentada en lugar de protección. Se necesita un estudio adicional de la naturaleza de las respuestas protectoras frente a las negativas de las células T para determinar las estrategias óptimas de compromiso de las células T para las vacunas.

Las células T específicas de coronavirus son claramente importantes para eliminar el virus y controlar el desarrollo de la enfermedad y deben considerarse en las estrategias de vacuna. Sin embargo, queda por investigar si las respuestas de las células T por sí solas son capaces de prevenir la infección en entornos humanos. Este conocimiento será importante para el desarrollo de vacunas.

Las células B en pacientes con COVID-19 se producen concomitantemente con respuestas de células auxiliares foliculares T, aproximadamente 1 semana después del inicio de los síntomas. En pacientes con infección por SARS-CoV, las respuestas de las células B generalmente surgen primero contra la proteína nucleocápside (N).

Dentro de 4 a 8 días después del inicio de los síntomas, se encuentran respuestas de anticuerpos a la proteína S. Las respuestas de anticuerpos neutralizantes probablemente a la proteína S, comienzan a desarrollarse en la semana 2 y la mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos neutralizantes en la semana 3. Dado que el pico títulos víricos anteriormente para SARS-CoV-2 que para SARS-CoV, las respuestas de anticuerpos también pueden surgir antes. Parece que un subconjunto de pacientes puede no desarrollar anticuerpos duraderos contra el SARS-CoV-2. Se desconoce si estos pacientes son susceptibles de reinfección, de los cuales hay informes

esporádicos. Los anticuerpos son probabilidades de ser eficaces contra SARS-CoV-2. Las muestras de suero de convaleciente se han aplicado con aparentemente buenos resultados clínicos en COVID-19 y también se utilizaron previamente con éxito en el tratamiento de SARS<sup>16</sup>.

Si bien, aún no se han identificado mecanismos de protección en humanos, se presume que la neutralización del virus es un mecanismo de acción importante para los anticuerpos, aunque el título específico y la especificidad del repertorio de anticuerpos requerido (para protección) permanecen indefinidos.

En SARS-CoV, el objetivo principal de anticuerpos neutralizantes es el RBD, que comprende una región amino ácido 193 (aminoácidos 318-510) en la proteína S, que puede, independientemente unir a la diana anfitrión receptor ACE2. Aunque algunos anticuerpos monoclonales previamente identificados a SARS-CoV también se unen a o neutralizan SARS-CoV-2, la mayoría no lo hacen. Esto podría deberse a diferencias significativas en los RBD de SARS-CoV-2 y SARS-CoV. En particular, de los 33 aminoácidos en la región (aminoácidos 460-492) en la proteína SARS-CoV S que contiene los residuos críticos que entran en contacto con ACE2, menos de la mitad (15/33) se conservan en SARS-CoV-2. Sin embargo, el antisuero de ratón producido contra la proteína SARS-CoV puede neutralizar de forma cruzada el pseudovirus SARS-CoV-2, lo que indica la superposición de epítomos neutralizantes entre los dos virus<sup>17</sup>.

- **Tormenta citocinica**

La infección por SARS-CoV-2 y la destrucción de las células pulmonares desencadena una respuesta inmune local, reclutando macrófagos y monocitos que responden a la infección, liberan citocinas y preparan respuestas inmunes adaptativas de células T y B. En la mayoría de los casos, este proceso es capaz de resolver la infección. Sin embargo, en algunos casos, se produce una respuesta inmune disfuncional, que puede causar una grave patología pulmonar e incluso sistémica.

Los virus citopáticos, incluido el SARS-CoV-2, inducen la muerte y lesiones de células y tejidos infectados por virus como parte del ciclo replicativo del virus. La infección viral y la replicación en las células epiteliales de las vías respiratorias podrían causar altos

niveles de piroptosis ligada al virus con fuga vascular asociada, como se observa en pacientes con SARS-CoV. La piroptosis es una forma altamente inflamatoria de muerte celular programada que se observa comúnmente con los virus citopáticos. Este es un posible desencadenante de la posterior respuesta inflamatoria. IL-1 $\beta$ , una citocina importante liberada durante la piroptosis, se eleva durante la infección por SARS-CoV-2. Utilizando una variedad de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), las células epiteliales alveolares y los macrófagos alveolares detectan los patrones moleculares asociados al patógeno liberados (PAMP), como el ARN viral y los patrones moleculares asociados al daño (DAMP), incluidos ATP, ADN y Oligómeros de ASC.

Se produce una ola de inflamación local, que implica una mayor secreción de las citocinas y quimiocinas proinflamatorias IL-6, IFN $\gamma$ , MCP1 e IP-10 en la sangre de los pacientes afectados. Estas citocinas son indicadores de una respuesta polarizada de células T helper 1 (T<sub>H</sub> 1), que es paralela a las observaciones hechas para SARS-CoV y MERS-CoV. La secreción de tales citocinas y quimiocinas atrae las células inmunes, en particular los monocitos y los linfocitos T, pero no los neutrófilos, de la sangre al sitio infectado. El reclutamiento pulmonar de células inmunes de la sangre y la infiltración de linfocitos en las vías respiratorias pueden explicar la linfopenia y el aumento de la relación neutrófilos-linfocitos observados en alrededor del 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

En la mayoría de los individuos, las células reclutadas eliminan la infección en el pulmón, la respuesta inmune retrocede y los pacientes se recuperan. Sin embargo, en algunos pacientes, se produce una respuesta inmune disfuncional, que desencadena una tormenta de citoquinas que media la inflamación pulmonar generalizada. Se observó que los pacientes con COVID-19 grave, que requieren cuidados intensivos en hospitales, exhibieron niveles plasmáticos más altos de IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), IP-10, MCP1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ) y factor de necrosis tumoral (TNF). Los niveles de IL-6 en estos pacientes continúan aumentando con el tiempo y son relativamente más elevados en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes. Además, los pacientes con enfermedad grave muestran un porcentaje significativamente mayor de monocitos

inflamatorios CD14 + CD16 + en sangre periférica que los pacientes con enfermedad leve. Estas células secretan citocinas inflamatorias que contribuyen a la tormenta de citoquinas, incluidas MCP1, IP-10 y MIP1 $\alpha$ .

Los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 subvierte las respuestas de citocinas antivirales innatas del cuerpo aún no se han estudiado, pero la investigación sobre el SARS-CoV muestra que múltiples proteínas virales estructurales y no estructurales antagonizan las respuestas de interferón. El antagonismo se produce en varias etapas del interferón vía de señalización, incluyendo mediante la prevención de reconocimiento PRR de ARN viral, mediante la prevención de la señalización de PRR través TBK1 / inhibidor del factor-kappa B quinasa subunidad- $\epsilon$  nuclear (IKK $\epsilon$ ), TRAF3 y IRF3, previniendo la señalización de interferón aguas abajo a través de STAT1 y promoviendo la degradación del ARNm del huésped e inhibiendo la traducción de la proteína del huésped. Es muy probable que al menos algunas de estas vías se conserven en SARS-CoV-2. El antagonismo de la respuesta al interferón ayuda a la replicación viral, lo que resulta en una mayor liberación de productos de piroptosis que pueden inducir aún más respuestas inflamatorias aberrantes.

La infiltración celular inflamatoria sin restricciones puede mediar el daño en el pulmón a través de la secreción excesiva de proteasas y especies reactivas de oxígeno, además del daño directo resultante del virus. Juntos, estos resultan en daño alveolar difuso, incluyendo descamación de células alveolares, formación de membrana hialina y edema pulmonar. Esto limita la eficiencia del intercambio de gases en el pulmón, causando dificultad para respirar y bajos niveles de oxígeno en la sangre. El pulmón también se vuelve más vulnerable a las infecciones secundarias.

Además del daño local, la tormenta de citoquinas también tiene efectos de onda en todo el cuerpo. Los niveles elevados de citocinas como el TNF pueden causar shock séptico e insuficiencia multiorgánica. Esto puede provocar daño miocárdico e insuficiencia circulatoria observada en algunos pacientes. Las personas mayores (mayores de 60 años) y las personas con comorbilidades tienen más probabilidades de desarrollar una respuesta inmunitaria tan disfuncional que causa patología y tampoco logra erradicar

con éxito el patógeno. Las razones exactas para esto no están claras, aunque una razón puede ser un microambiente pulmonar envejecido que causa la maduración alterada de las células dendríticas y la migración a los órganos linfoides y, por lo tanto, activación defectuosa de células T. En contraste, los niños tienden a no desarrollar una enfermedad grave a pesar de ser capaces de experimentar títulos virales altos. En todos los grupos de edad menores de 18 años, más del 50% de los niños experimentaron síntomas leves o fueron asintomáticos, y menos del 6% de los niños desarrollaron síntomas graves. Por lo tanto, si bien los estudios mencionados representan avances importantes, una imagen completa de los factores inmunes críticos del huésped que subyacen en el desarrollo de respuestas inflamatorias más severas en algunos pacientes sigue siendo poco definida.

Por lo tanto, las tormentas de citoquinas probablemente representan uno de los más importantes mecanismos subyacentes al deterioro de pacientes con COVID-19 en estado crítico<sup>18</sup>.

- **Cambios organicos**

La infección por SARS-CoV causa descamación de los neumocitos en humanos y ratones, lo que contribuye a la disfunción alveolar, edema y hemorragia. Los macrófagos alveolares juegan un papel esencial en la vigilancia del medio ambiente local e inhiben una respuesta inmune excesiva, aunque esta inhibición también puede bloquear una respuesta efectiva a la infección por SARS-CoV. Las funciones de estos tipos de células son críticas para mantener el equilibrio entre la inflamación, la coagulación y la reparación de heridas, especialmente después de lesiones pulmonares como la infección viral.

En pacientes con SDRA, la inflamación no controlada, la acumulación de líquido y el desarrollo de fibrosis comprometen gravemente el intercambio de gases y conducen a insuficiencia respiratoria. El SARS-CoV y la influenza infectan los neumocitos tipo I y tipo II en el pulmón. Los pacientes con SDRA exhiben niveles disminuidos de surfactante y la infección por MA-SARS produce niveles disminuidos de transcripción



de surfactante y proteína. La disminución del tensoactivo, y el consiguiente aumento de la tensión superficial, reducen la capacidad del pulmón para expandirse y contraerse durante la respiración normal; También aumenta el riesgo de colapso pulmonar durante el vencimiento. La disfunción respiratoria ocurre cuando las membranas alveolares están obstruidas, o cuando la capacidad del pulmón para expandirse y contraerse, el aire oxigenado circulante se ve comprometido.

La infección letal por el SARS-CoV en ratones y humanos se caracteriza por una ruptura de la integridad de la membrana alveolar, lo que resulta en la acumulación de exudados fluidos en los espacios alveolares. La infección por virus también produce una respuesta abrumadora de citoquinas, daño severo del tejido pulmonar e insuficiencia respiratoria<sup>19</sup>.

- **Obesidad**

La obesidad representa un estado de inflamación crónica de bajo grado. Los tejidos adiposos hiperplásicos o hipertrofiados secretan directamente varios productos inflamatorios, como citocinas inflamatorias, factor de crecimiento transformante  $\beta$ , adipocinas, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), ligando 5 de quimiocina del motivo CXC, proteínas hemostáticas, proteínas que afectan la presión arterial y moléculas angiogénicas<sup>20</sup>.

Las principales citocinas inflamatorias derivadas de los tejidos adiposos son el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6 e IL-1. El aumento del nivel de TNF- $\alpha$  en personas con obesidad refleja un papel potencial de esta citocina en la inflamación asociada a la obesidad, particularmente la resistencia a la insulina. La IL-1 puede activar factores de transcripción como el factor nuclear kappa-B (NF- $\kappa$ B), que aumentan la señalización inflamatoria y la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular.

El aumento del nivel de IL-6 en la obesidad juega un papel importante en la carcinogénesis asociada a la inflamación a través del transductor de señal de la cinasa Janus y el activador de la vía de señalización de la transcripción.

Además, IL-8, IL 10, interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) y La proteína inducible 10 se asocia con la obesidad. Las respuestas retardadas de IFN durante la inflamación crónica persistente y la obesogénesis pueden reflejar una causalidad recíproca entre la obesidad y la susceptibilidad al virus.

Muchas citocinas liberadas por los adipocitos hipertróficos disfuncionales en la obesidad aumentan el reclutamiento de macrófagos, que producen altas cantidades de moléculas proinflamatorias. Un efecto acumulativo de la inflamación crónica y la hipercitocinemia parece provocar una respuesta hiperinflamatoria a través del síndrome de macrófagos activos, especialmente en pacientes con COVID-19 grave. La inflamación conduce posteriormente a hipoxia e isquemia, lo que resulta en un estado de estrés oxidativo. que implica la liberación de proteínas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno que deterioran la función mitocondrial. Como resultado, la síntesis de proteínas por los adipocitos blancos hipertróficos e hipóxicos se altera hacia la producción de citocinas y otras proteínas inflamatorias, lo que puede conducir a una enfermedad metabólica.<sup>61,62</sup> Un círculo vicioso entre la liberación elevada de citocinas y un estado de aumento metabólico<sup>21</sup>.

La inflamación, que conduce a una tormenta de citocinas, ocurre en pacientes infectados con SARS-CoV-2. En pacientes con COVID-19, se ha propuesto que la tormenta de citocinas es la causa del fallo multiorgánico en pacientes con enfermedad grave. Por ejemplo, se notificó hiperglucemia en el 51% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Hiperglucemia o DM tipo 2, que está estrechamente asociado con la obesidad, se ha sugerido como un predictor independiente de mal pronóstico en pacientes con SARS-CoV-2. Se han propuesto varios mecanismos para explicar cómo el SARS La infección por CoV-2 induce inflamación y promueve la resistencia a la insulina Los pacientes con COVID-19 exhiben un aumento en la producción y secreción de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR), el dímero D, la ferritina y la IL-6. En general, la infección por virus aumenta los niveles de IL-6 y este aumento se asocia con un mayor riesgo de complicaciones diabéticas. Dado su papel proinflamatorio en la inmunidad innata, el nivel de IL-6 puede correlacionarse con la

gravedad de la enfermedad y un perfil procoagulante. Al aumentar el estrés oxidativo, IL-6 puede dañar proteínas, lípidos y ADN, y este daño puede alterar la estructura y función del organismo. La producción viral inducida de IFN- $\gamma$  por las células asesinas naturales causa resistencia a la insulina en los miocitos al regular a la baja la transcripción del receptor de insulina, lo que causa resistencia a la insulina<sup>22</sup>.

Los mecanismos que vinculan el mal pronóstico de COVID-19 con la obesidad se superponen con las vías que regulan la función inmunitaria. La obesidad conduce a un estado de inflamación crónica de bajo grado que se asocia con la infiltración de células inflamatorias en el tejido adiposo en condiciones de sobrenutrición. Las personas con obesidad tienen respuestas inmunitarias innatas y adaptativas alteradas, que se caracterizan por un estado de inflamación de bajo grado y una concentración circulante más alta de leptina proinflamatoria y una concentración más baja de adiponectina antiinflamatoria.

De acuerdo con este medio hormonal desfavorable, la obesidad por sí sola puede alterar la respuesta inmune a los agentes microbianos, como la activación atenuada de macrófagos y la producción de citocinas proinflamatorias después de la estimulación de los mismos. Esta activación reducida de los macrófagos después de la exposición a un antígeno puede explicar la baja tasa de éxito de la vacunación observada en personas con obesidad. Las respuestas de las células B y T también están alteradas en personas con obesidad, y esto puede aumentar la susceptibilidad y demorar la resolución de la infección viral.

La obesidad inducida por la dieta ha demostrado que altera la respuesta de las células T CD8 + de la memoria a la infección por el virus de la influenza, lo que resultó en un aumento de la mortalidad y los títulos virales en el pulmón, y empeoró la patología pulmonar.

La inactividad física es otro problema importante entre las personas con obesidad. Se ha informado que la actividad física reducida por sí sola o mediada por la resistencia a

la insulina altera la respuesta inmune a los agentes microbianos en varios pasos, incluida la activación de macrófagos y la inhibición de citocinas proinflamatorias.

La obesidad se asocia con una desregulación inmune acelerada, que puede relacionarse indirectamente con el pronóstico de COVID-19. Los efectos de la obesidad sobre la función inmunológica pueden ser importantes para la susceptibilidad y gravedad de COVID-19. Se sabe que las citocinas proinflamatorias de la firma T helper 1 promueven la resistencia a la insulina en la obesidad.

Šestan et al. informaron que el IFN- $\gamma$  inducido por virus aumenta la resistencia a la insulina muscular y las respuestas de las células T CD8 + antivirales. El IFN- $\gamma$  inducido por virus puede dirigirse directamente al músculo esquelético regulando negativamente sus receptores de insulina. La hiperinsulinemia aumenta la inmunidad antiviral mediante la estimulación directa de la función de las células T efectoras CD8 +. En ratones prediabéticos con resistencia a la insulina hepática causada por obesidad inducida por la dieta, la infección resultó en la pérdida del control glucémico. Por lo tanto, al encontrar patógenos, el sistema inmunológico reduce transitoriamente la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético para promover la inmunidad antiviral e inducir hiperinsulinemia, lo que resulta en Intolerante a la glucosa.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la obesidad está asociada con el envejecimiento acelerado y / o la desregulación del sistema inmunológico y que estos cambios pueden relacionarse indirectamente con el pronóstico de COVID-19. La modulación inmunitaria inducida por la obesidad puede ser importante para la susceptibilidad y gravedad de COVID-19<sup>23</sup>.

El sistema renina-angiotensina (RAS) parece estar activado en personas con obesidad normalmetne, cuando el flujo sanguíneo a los riñones disminuye, las células yuxtglomerulares de los riñones liberan renina, que activa el RAS. En la obesidad, hay una activación inapropiada del RAS en el contexto de una mayor ingesta de sodio, retención de sodio / agua, volumen sanguíneo central y presión arterial.

Esta desregulación metabólica se asocia con la expansión del contenido de tejido adiposo visceral, lo que conduce a un aumento de la producción de angiotensinógeno (hasta un 30% del angiotensinógeno circulante) y posiblemente a un aumento de la actividad de la renina plasmática. Massiera et al. demostraron que la deficiencia de angiotensinógeno los ratones presentan un aumento de peso deficiente, lo que apoya la asociación entre la obesidad y el RAS. Una gran cantidad de tejido adiposo visceral induce la liberación de insulina, que activa los receptores de angiotensina tipo 1 e influye en la liberación de TNF- $\alpha$  e IL-6 de los adipocitos, lo que provoca la activación de la vía RAS. se correlaciona con la expresión orgánica de ACE2. Además, la localización de la expresión de ACE2 en el páncreas endocrino sugiere que el coronavirus ingresa a los islotes utilizando ACE2 como su receptor y daña los mismos, lo que conduce a la hiperglucemia.

Estos datos sugieren que el RAS puede estar involucrado en la asociación entre la obesidad y el COVID-19 <sup>24</sup>.

### **Cuadro Clínico**

Los síntomas de la infección por COVID-19 aparecen después de un período de incubación de aproximadamente 5 días.

El período desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta la muerte varió de 6 a 41 días con una mediana de 14 días. El período de tiempo medio en días (d) desde el comienzo de los síntomas, hasta la disnea es de 5 días, hasta la hospitalización es de 7 días y hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es de 8 días. Este período depende de la edad del paciente y del estado del sistema inmunitario del paciente. Fue más corto entre los pacientes > 70 años en comparación con los menores de 70 años. Los síntomas comunes al inicio de la enfermedad COVID-19 son fiebre (85-90%), dolores corporales y mialgia (10-15%), tos seca (65-70%), congestión nasal (<10%), dolor garganta (10-15%), cansancio, fatiga (35-40%); Algunas personas han experimentado la pérdida del olfato o del gusto, mientras que otros síntomas incluyen

producción de esputo (30-35%), dolor de cabeza (10-15%), escalofríos (10-12%), hemoptisis, náuseas, vómitos, diarrea (<5 %), disnea (15-20%), dolor torácico pleurítico, palpitaciones y opresión torácica.

La gravedad de los síntomas de COVID-19 puede variar desde una enfermedad muy leve a grave con un perfil clínico; sin síntomas en 30%, síntomas leves / moderados en 55%, síntomas graves en 10% y síntomas críticos en 5% de los casos. Las personas que son mayores o que tienen afecciones médicas crónicas existentes, como enfermedades cardíacas, pulmonares o diabetes, o que tienen sistemas inmunes comprometidos pueden tener un mayor riesgo de enfermedades graves.

En los pacientes con infección por COVID-19 es diferente a la comúnmente observada en pacientes con SIRA, toda vez que los pacientes con COVID-19, en su mayoría, presentan pulmones con una distensibilidad mayor y una mecánica pulmonar bien preservada, que contrasta con el nivel de hipoxemia, argumentando que la hipoxemia es secundaria a una pérdida de la perfusión pulmonar, lo que condiciona alteraciones en la ventilación-perfusión y la segunda por vasoconstricción hipóxica<sup>25</sup>.

Se ha documentado que la enfermedad COVID-19 tiene varias presentaciones fisiopatológicas entre las que destacan dos fenotipos:

- **Fenotipo L:** caracterizado por baja elastancia, baja relación ventilación perfusión, baja capacidad de reclutamiento y limitada respuesta a la Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP, por sus siglas en inglés). Se ha documentado que la incidencia de eventos trombóticos en pacientes con COVID-19 es de aproximadamente el 30%, con una mortalidad elevada. En este grupo se ha observado eventos trombóticos a nivel pulmonar, cerebral y sistémico por lo que se ha sugerido la anticoagulación formal en este grupo de pacientes. Los primeros reportes de pacientes con enfermedad por COVID-19 documentaron que en biopsias de pulmón que los pacientes presentaron un curso similar a la observada en el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, incluso

observaron membranas hialinas en biopsias pulmonares de pacientes con la enfermedad.

- **Fenotipo H:** se caracteriza por una alta elastancia pulmonar, alta capacidad de reclutamiento, alto nivel de corto circuito y alta respuesta al PEEP.

En COVID-19 es importante considerar estos fenotipos ya que de ello depende la estrategia ventilatoria a seguir (Wilson et al., 2020; Van der Zee et al., 2020; Fan et al., 2020). Además de estos dos fenotipos, se ha descrito lo que parece ser un tercer grupo: los pacientes con obesidad y enfermedades pulmonares preexistentes, en quienes se ha documentado mal pronóstico. En este grupo de pacientes se ha observado un compromiso en el intercambio de gases principalmente por hipoxemia, hipercapnia severa e imposibilidad de mantener el intercambio de gases por fatiga debido al incremento del trabajo respiratorio, llegando a la intubación endotraqueal y al apoyo mecánico respiratorio, lo cual parece ser una presentación fisiopatológica un tanto diferente de las anteriormente descritas<sup>26</sup>.

La enfermedad COVID-19 actúa como una inflamación sistemática de los vasos sanguíneos en múltiples órganos. Las complicaciones cardiovasculares están emergiendo rápidamente como una amenaza clave en la enfermedad, además de las complicaciones respiratorias.

El nuevo coronavirus ataca los vasos sanguíneos de múltiples órganos, no sólo en el sistema respiratorio, causando inflamaciones en el endotelio (pared interna de los vasos sanguíneos). Se han encontrado la presencia de elementos virales dentro de las células endoteliales, y una acumulación de células inflamatorias, con evidencia de muerte celular endotelial e inflamatoria, en una serie de pacientes con COVID-19<sup>27</sup>.

Las características clínicas reveladas por una tomografía computarizada del tórax presentada como neumonía, Se observan numerosas opacidades periféricas de vidrio esmerilado en las regiones subpleurales de ambos pulmones.

Manifestaciones de la enfermedad por su gravedad:

- Enfermedad leve: no neumonía y neumonía leve; esto ocurrió en el 81% de los casos.
- Enfermedad grave: disnea, frecuencia respiratoria  $\geq 30$  / min, saturación de oxígeno o sangre (SpO<sub>2</sub>)  $\leq 93\%$ , relación PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> o P / F [la relación entre la presión sanguínea del oxígeno (presión parcial de oxígeno, PaO<sub>2</sub>) y el porcentaje de oxígeno suministrado (fracción de oxígeno inspirado, FiO<sub>2</sub>)]  $< 300$ , y / o infiltrados pulmonares  $> 50\%$  en 24 a 48 horas; esto ocurrió en el 14% de los casos.
- Enfermedad crítica: insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción orgánica múltiple (MOD) o falla (MOF); esto ocurrió en el 5% de los casos.

Hasta el momento, al igual que las citocinas, se han reportado algunos cambios o alteraciones en parámetros bioquímicos y de estudios de gabinete que pueden ayudarnos a diagnosticar y caracterizar el curso clínico de la enfermedad. Algunos de los cuales se describen a continuación:

- **Dímero-D:** es un fragmento de la fibrina que contiene una unión intermolecular entre las cadenas gamma de dos monómeros de fibrina, pero no el fibrinógeno. Proviene de la acción de la plasmina sobre la fibrina estabilizada (insoluble). Cuando la fibrina es clivada por la plasmina, se libera un número pequeño de productos de degradación que se encuentran en el plasma en distintas enfermedades en las que ocurre trombosis como infarto agudo de miocardio, embolismo pulmonar agudo, angina inestable, coagulación intravascular diseminada y trombosis venosa profunda. El dímero-D es uno de estos productos. Su presencia confirma que ha ocurrido la formación de trombina y plasmina. El dímero-D tiene un valor predictivo negativo superior al 90%. Esto significa que un resultado negativo es excluyente de la activación de la coagulación y consecuentemente de fibrinólisis.



Diversos estudios han demostrado que, los pacientes con peor pronóstico han mostrado niveles de D-dímero mucho más altos que los pacientes con enfermedad menos grave, siendo los valores mayores de 1,0 mg/L al momento del ingreso, los de peor pronóstico (Nasiri, 2020).

Investigadores de diversos países han estudiado datos analíticos de series de pacientes de COVID-19 para comprobar si los aumentos en los valores del dímero-D se asocian con la gravedad de la enfermedad. En las series publicadas hasta la fecha, los pacientes con peor pronóstico han mostrado niveles de dímero-D mucho más altos que los pacientes con enfermedad menos grave (Bangalore et al, 2020), y éste puede ser empleado como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19 (Cochrane Iberoamérica, 2020).

Algunos pacientes con COVID-19 severa, pueden desarrollar coagulopatía e incluso coagulación intravascular diseminada, caracterizada por trombocitopenia severa, prolongación de los PT y aPTT, marcada elevación del Dímero-D y fibrinógeno disminuido. Un estudio hecho en Wuhan reveló que el 71% de fallecidos de COVID-19, cumplían criterios de coagulación intravascular diseminada, a diferencia de 0.4% de sobrevivientes. Cifras elevadas de dímero-D en el momento de admisión hospitalaria y aumento progresivo de las mismas, fueron asociados con mortalidad elevada<sup>28</sup>.

- **Lactato deshidrogenasa (LDH):** La determinación de la LDH tiene una gran variedad de aplicaciones clínicas. Por ser una enzima intracelular, su elevación es índice de daño tisular con la consecuente liberación de ésta a la circulación. El daño puede variar desde una simple anoxia con ligero daño celular y pérdida de citoplasma hasta necrosis celular severa generando diversos grados de elevación de la actividad enzimática. Sus valores pueden ser detectados a través de la gasometría arterial. En pacientes hospitalizados por COVID-19, escalas como APACHE II, SOFA, PSI y CT y su correlación laboratorial con niveles de

linfocitos, LDH, AST, cTnI, BNP, CRP han sido tomados en cuenta en la búsqueda de parámetros que permitan la predicción de severidad de la enfermedad. De todos ellos, parece ser que el nivel de LDH es el marcador de laboratorio más sensible relacionado con los scores APACHE II, SOFA, PSI y CT para pronosticar COVID-19 severa (Gao et al., 2020; Han et al., 2020).

- **Procalcitonina (PCT):** es un biomarcador útil para el manejo de pacientes con infección bacteriana severa y sepsis. La presencia de niveles elevados de procalcitonina, están asociados a infecciones bacterianas, en las que es estimulada por altas concentraciones de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6; por otro lado, los niveles de procalcitonina suelen verse inhibidos en presencia de INF- $\gamma$ , cuya concentración aumenta durante infecciones virales. Por ende, es normal encontrar cifras normales de procalcitonina en pacientes con COVID-19 no complicada, mientras que su incremento podría reflejar la presencia de coinfección bacteriana en aquellos pacientes que desarrollan enfermedad severa, así como un mal pronóstico de ésta (Lee et al., 2020).
- **Creatina Kinasa (CK) y Creatina Kinasa miocárdica (CK-MB):** La CK es una enzima intramuscular constituida por una subunidad M (músculo) y otra subunidad B (brain = cerebro) que se combinan dando lugar a las isoenzimas CK-MM (muscular), CK-BB (cerebral) y CK-MB (miocárdica). La elevación sérica de CK y de CK-MB constituye un indicador de daño al miocardio. Existe evidencia entre las lesiones cardíacas y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19; el desarrollo de lesión cardíaca en estos pacientes se observa con mayor frecuencia en pacientes mayores de 74 años, aquellos con antecedente de hipertensión, diabetes, enfermedad cerebrovascular, falla cardíaca crónica, EPOC y cáncer (Lippi et al., 2020). Se estima que el SARS-CoV2 produce lesión cardíaca por inducción de una tormenta inflamatoria; dentro de los marcadores tempranos para identificar esta lesión, se encuentran CPK y CPK-MB (Shi et al., 2020). Existe además en el número relativamente menor de pacientes

pediátricos que han desarrollado COVID-19 severa, el hallazgo común de la elevación de procalcitonina, dímero-D y de CPK-MB<sup>29</sup>.

- **Ultrasonido Pulmonar (USP):** La ecografía pulmonar ha sido considerada de gran utilidad para el manejo de COVID-19 con afectación respiratoria debido a su seguridad, reproducibilidad, ausencia de radiación, bajo coste y la posibilidad de usarla en el punto de atención.

Entre los hallazgos más frecuentes reportados en pacientes con COVID-19 se encuentran el engrosamiento de la línea pleural con irregularidad, líneas B en una variedad de patrones que incluyen focal, multifocal y confluyente, consolidaciones en una variedad de patrones que incluyen pequeños multifocales, no translobar y translobar con broncogramas de aire móviles ocasionales, y aparición de líneas A durante la fase de recuperación, siendo los derrames pleurales poco frecuentes<sup>30</sup>.

Así mismo, se ha sugerido que el USP puede ser de utilidad para valorar la evolución de la enfermedad, para monitorizar las maniobras de reclutamiento pulmonar, guiar la respuesta a la posición prona, el manejo de la oxigenación por membrana extracorpórea, y para tomar decisiones relacionadas con la interrupción del soporte ventilatorio<sup>31</sup>.

En el contexto de la pandemia de COVID-19, resulta fundamental garantizar la seguridad del personal de salud durante el proceso de evaluación del paciente; para ello, el ultrasonido pulmonar ha demostrado ser una herramienta práctica y eficaz, que minimiza el riesgo que implica el traslado de los pacientes de un área del hospital a otra; a su vez, facilita la limpieza y desinfección al ser un aparato de dimensiones mucho menores a las de un tomógrafo. Además, cada vez existe mayor evidencia de la correlación clínica de los pacientes de COVID-19 con los hallazgos ultrasonográficos<sup>32</sup>.

Pese a las limitaciones del ultrasonido pulmonar en el estudio de pacientes con COVID-19 leve a moderada, su eficacia es elevada en la evaluación de pacientes con enfermedad severa, con una gran relevancia para la valoración pulmonar dinámica no invasiva (Wuzhu, 2020). Actualmente, en diversos países se busca estandarizar las técnicas de estudio de pacientes de COVID-19 a través del ultrasonido pulmonar, así como los patrones que en éste se encuentren<sup>33</sup>

### **III Planteamiento del Problema.**

De todos los factores hasta el momento conocidos, la Obesidad es uno de los mas importantantes y el que mas comorbilidad tiene. Esto se sustenta en un reporte reciente del servicio nacional de salud (NHS) en el cual el 63% de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) en el Reino Unido, debido a complicaciones por COVID-19 tenían sobrepeso, obesidad u obesidad mórbida. De forma similar en México el 50% de los fallecimientos a causa de COVID-19 presentaron obesidad.

La página del Instituto Nacional de Salud (INS) ha informado que de 10 muertes relacionadas con COVID-19; 2 de ellos están entre 30 a 39 años, y 5 de ellos entre 70 a 89 años (6 casos masculinos).

Debemos recordar que México está dentro de los países con mayor presencia de obesidad, esto conlleva a mayor mortalidad y lo que se observa hasta la fecha; que el paciente obeso es más susceptible a adquirir la enfermedad por lo mencionado en la fisiopatología muy particular en estos enfermos.

Por todo lo anterior nos hacemos la siguiente pregunta de Investigación:

¿Es la obesidad el factor de riesgo mas importante para la mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS-COV-2 en comparación a los demás factores de riesgo (Hipertension arterial, Diabetes mellitus, edad, EPOC)?

#### **IV Justificación.**

A nivel nacional, en 2018, el porcentaje de adultos de 20 años y más con sobrepeso y obesidad es de 75.2% (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad), porcentaje que en 2012 fue de 71.3%. Como se observa, la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha ido aumentando en las últimas décadas a nivel mundial y también en nuestro país. Este aumento califica a la obesidad como una enfermedad por sí misma y como una epidemia, siendo un problema de salud pública sin precedentes. La obesidad es un factor de riesgo para la morbilidad y la mortalidad prematura y las consecuencias de la obesidad para la salud y la calidad de vida de las personas que la padecen son múltiples. La obesidad se considera un factor de riesgo para más de 20 condiciones crónicas como son la diabetes tipo 2, la hipertensión, la dislipidemia, las enfermedades cardiovasculares, el ictus, la apnea de sueño y más de 10 tipos de cáncer. Durante los últimos meses, se ha relacionado también la obesidad con la pandemia de COVID-19. Los primeros estudios publicados sobre los factores demográficos y clínicos relacionados con el pronóstico de la enfermedad COVID-19 no incluyeron datos sobre el IMC de los pacientes y, por lo tanto, se centraron en la edad y en algunas enfermedades crónicas como la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares o el cáncer, como importantes factores de riesgo para la infección por SARS COV - 2 más grave. En las últimas semanas se han publicado una mayor cantidad de artículos en relación a la obesidad asociada a la infección por SARS COV 2.

Ante la alta incidencia de pacientes con neumonía y SARS COV 2 previa autorización del comité de bioética del Hospital General La Villa, se procedió a valorar la revisión de los expedientes de las Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales Generales: Ruben Leñero, Tlahuac y La Villa con el fin de identificar cual fue la morbimortalidad de los pacientes con obesidad en comparación con pacientes con infección por SARS COV - 2 otros factores de riesgo ( Hipertension arterial, Diabetes mellitus y EPOC).

El presente estudio fue pertinente debido a que no se presento ninguna dificultad para realizarlo.

No existe duplicación de información, ya que se trata de un trabajo original en esta institución.

Los resultados de este trabajo serán de gran utilidad para toma de desciciones en el manejo de los pacientes con obesidad; ya que nos permitirá una toma de desciciones oportuna, prevenir complicaciones, lo cual beneficiara al paciente y a la institución al reducir costos y días de estancia hospitalaria.

En la presente investigación no tiene implicaciones bioéticas, debido a que no se afecta a terceros y/o a los pacientes; ya que solamente se revisaron expedientes clínicos. Todo esto de acuerdo a la declaración de Helsinsky.

### **III. Objetivos.**

#### a) General.

Demostrar que la obesidad es un factor de riesgo más importante para la mortalidad en pacientes con neumonía severa por sars-cov-2 en comparación con los demás factores de riesgo (Hipertension arterial sistémica, Diabetes mellitus 2, EPOC)

#### Específicos.

1. Conocer el índice de masa corporal que se asocia con mayor mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS COV 2
2. Observar la incidencia de neumonía severa por SARS COV 2 en pacientes obesos
3. Identificar el grado de lesión renal aguda en pacientes con obesidad y neumonía severa por SARS COV 2
4. Observar el grado de severidad del SIRA en los pacientes obesos con neumonía por SARS COV 2
5. Determinar con que grado de obesidad los pacientes ameritan ventilación mecánica
6. Identificar los hallazgos tomográficos en pacientes obesos con neumonía por SARS COV 2
7. Clasificar el grado de CORADS con la necesidad de soporte ventilatorio
8. Identificar las complicaciones mas frecuentes en el paciente obeso con infección por SARS COV 2
9. Grupo de edad mas afectado por neumonía por SARS COV 2
10. Genero mas afectado por neumonía por SARS COV 2



#### **IV. Material y Métodos.**

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos de 2 hospitales COVID-19 pertenecientes a la Red de Hospitales Generales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México: Ruben Leñero y La Villa. Se revisaron 140 expedientes de los cuales se seleccionaron 82 que reunieron los criterios para el estudio.

El tipo de estudio es analítico, ambispectivo y longitudinal.

##### **a. Criterios de Selección.**

###### **i. Inclusión.**

Pacientes mayores de 18 años

Pacientes de género femenino y masculino

Pacientes que ingresaron con neumonía por SARS COV 2

Pacientes con Obesidad grado I, II y III

Expedientes clínicos que tuvieron estudio de imagen – tomografía simple de torax

Expedientes clínicos que tuvieron estudio de reacción en cadena de la polimerasa positiva para neumonía SARS COV 2

Expedientes clínicos que tuvieron biomarcadores de severidad para enfermedad por SARS COV 2 ( DHL, Linfopenia y Dimero D)

###### **ii. Exclusión.**

Expedientes clínicos incompletos

Pacientes que se trasladaron a otra unidad hospitalaria

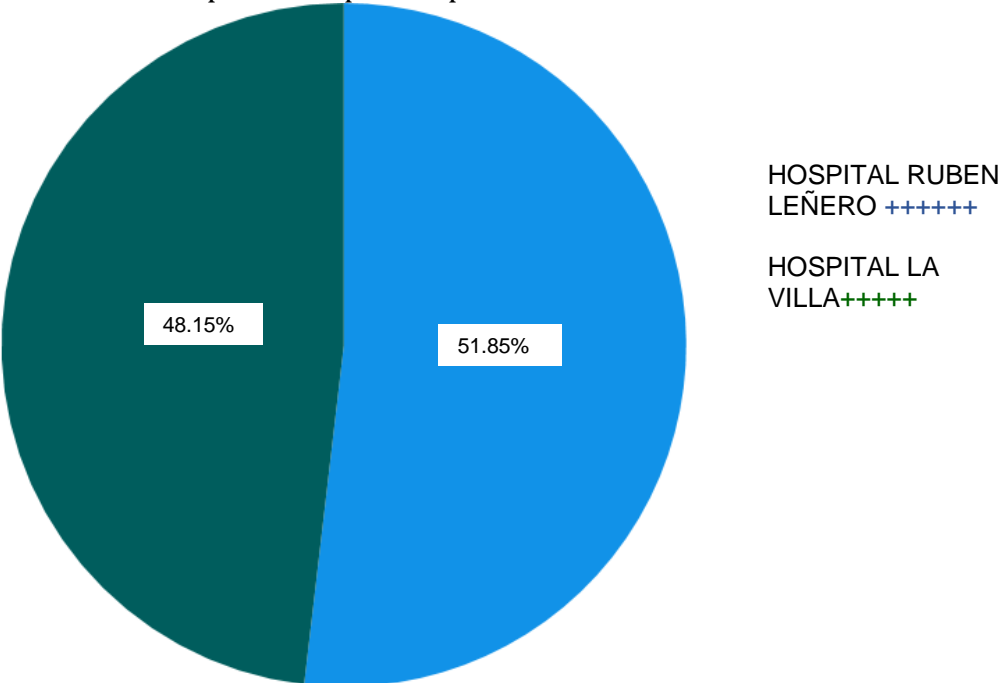
##### **b. Muestra y Muestreo.**

Muestreo: Poblacion finita

Tamaño de la muestra: Se estudiaron un total de 85 pacientes que ingresaron en las Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales Generales: La Villa y Ruben Leñero.

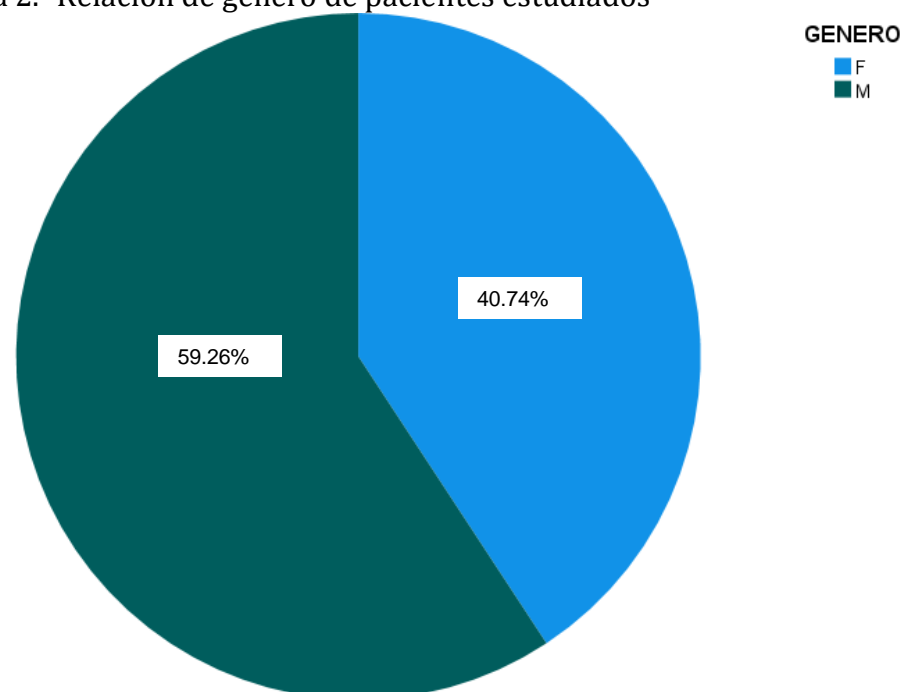
V. Resultados.

Grafica 1.- Relación de pacientes por hospitales



Del total de pacientes agrupados el 48 % (39) fueron hospitalizados en el hospital general de La Villa, y 52 % (43) en el hospital general Rubén leñero.

Grafica 2.- Relación de género de pacientes estudiados



De los 81 pacientes en el estudio 48 (60%) fueron del género masculino y 33 (40%) fueron del género femenino

Tabla 1.- Genero de ambos hospitales

		GENERO			Total
		F	M		
HOSPITA		0	0		
L	HOSPITAL GENERAL RUBEN LEÑERO	0	18	24	42
	HOSPITAL GENERAL LA VILLA	0	15	24	39
Total		33	48		81

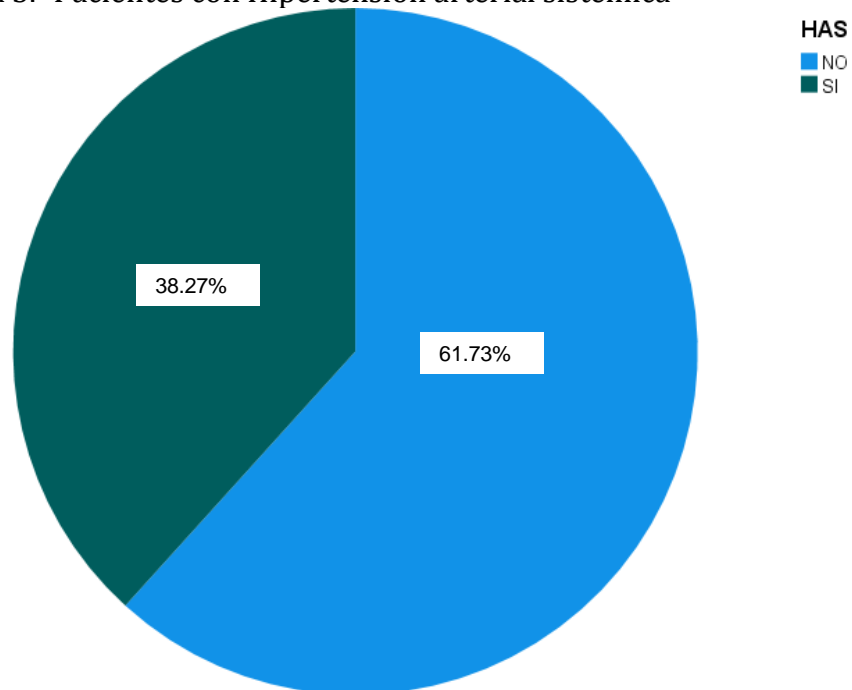
Tabla 2.- Medidas de tendencia central para la edad de pacientes estudiados

EDAD		
N	Válido	81
Media		50,57
Mediana		52,00
Moda		61
Desviación ST		15,133
Varianza		228,998

Se obtuvo una media de edad de 50.57, con una mediana 52, y moda 61, aunado a la desviación estándar de 15.13 y varianza del 228.99

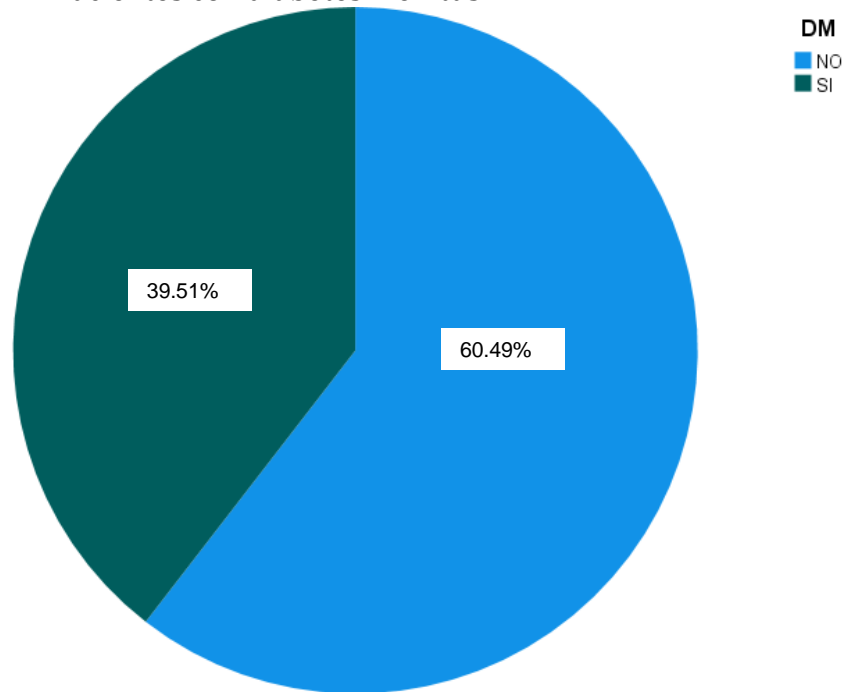
#### Factores de Riesgo

Grafica 3.- Pacientes con Hipertensión arterial sistémica



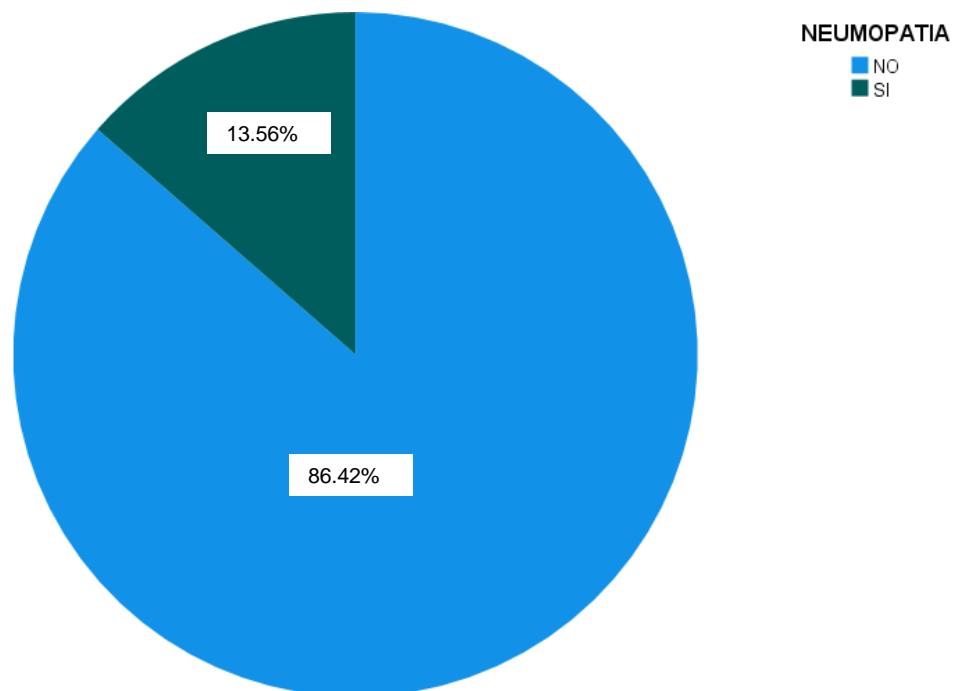
Del total de pacientes el 38% (31) presentaron hipertensión arterial sistémica.

Grafica 4.- Pacientes con diabetes mellitus



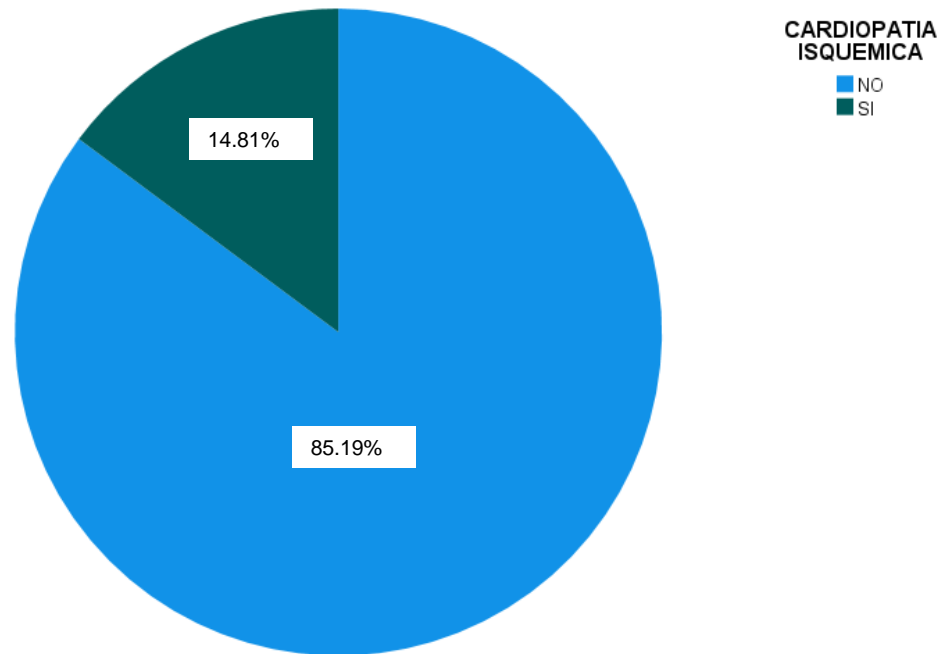
De toda la población admitida el 38% tuvo el antecedente de diabetes mellitus.

Grafica 5.- Pacientes con Neumopatía (EPOC).



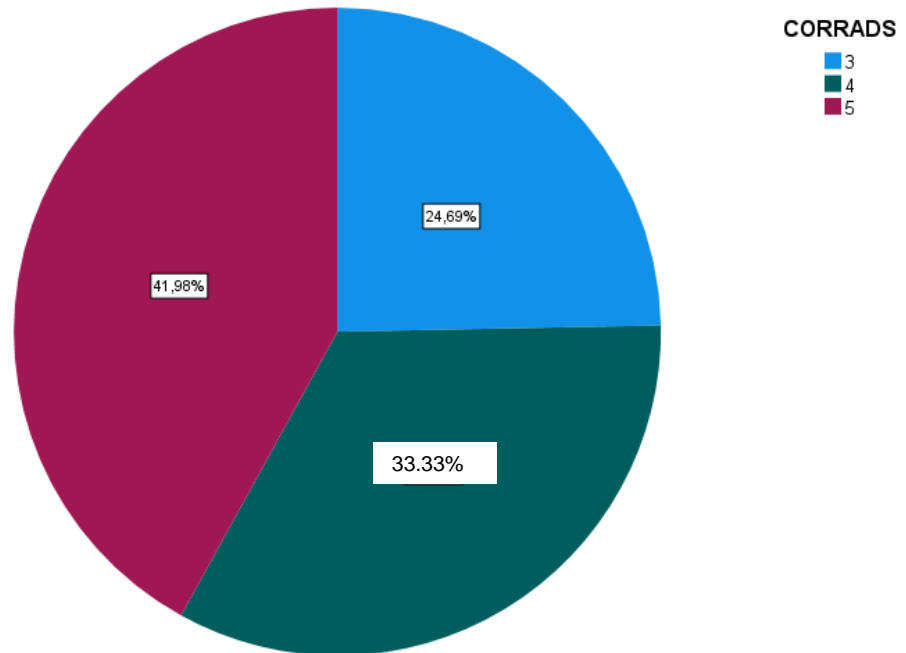
De los 82 pacientes 11 de ellos presentaron neumopatía crónica (EPOC).

Grafica 6.- Pacientes con Cardiopatía Isquémica



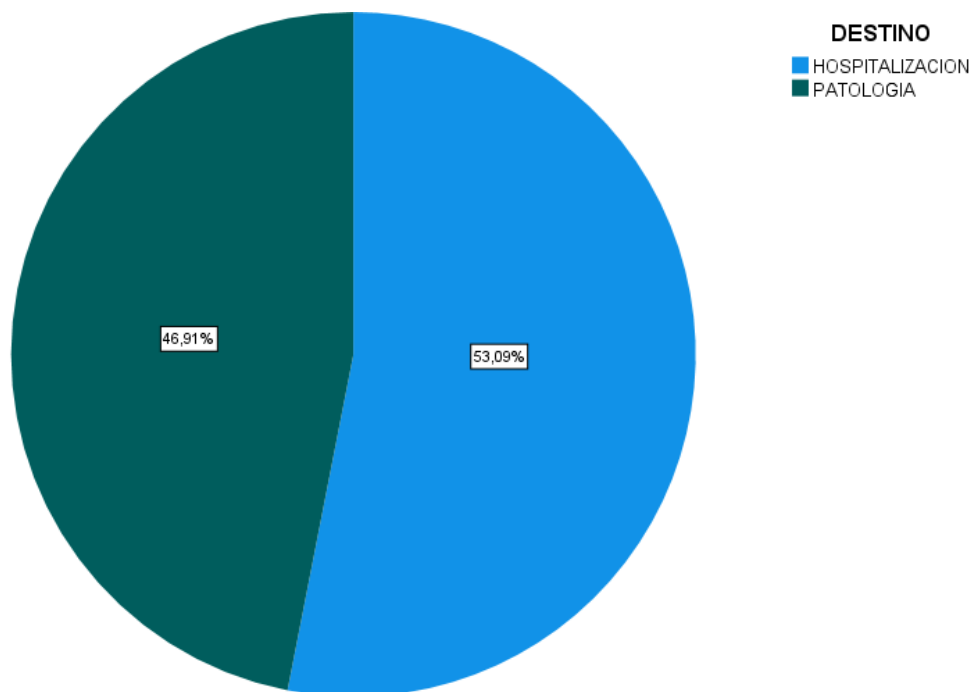
De los pacientes admitidos en el estudio el 14.81 % presentaron cardiopatía isquémica crónica (infartos al miocardio previos).

Grafica 7.- Pacientes con CORADS



34 pacientes presentaron CORADS 5 en un 41.98% a diferencia de los pacientes que presentaron CORADS 4 en un 24.69% y 28 pacientes presentaron CORADS 3 en un 33.33%.

Grafica 8.- Pacientes Egresados.



El 53.09% de los pacientes con neumonia por SARS COV 2, se egresaron al area de hospitalizacion por mejoria y el 46.91% fallecio.

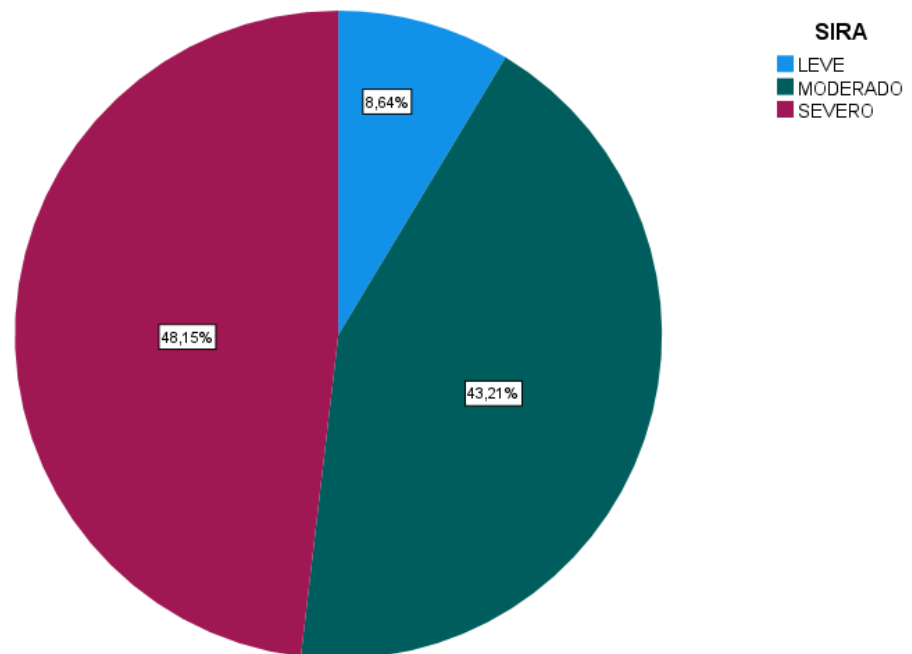
Tabla 3.- Mortalidad por Hospitales

		HOSPITALIZA CION	PATOLO GIA	Total
HOSPITA L	HOSPITAL GENERAL RUBEN LEÑERO	26	16	42
	HOSPITAL GENERAL LA VILLA	17	22	39
Total		43	38	81



Complicación más frecuente

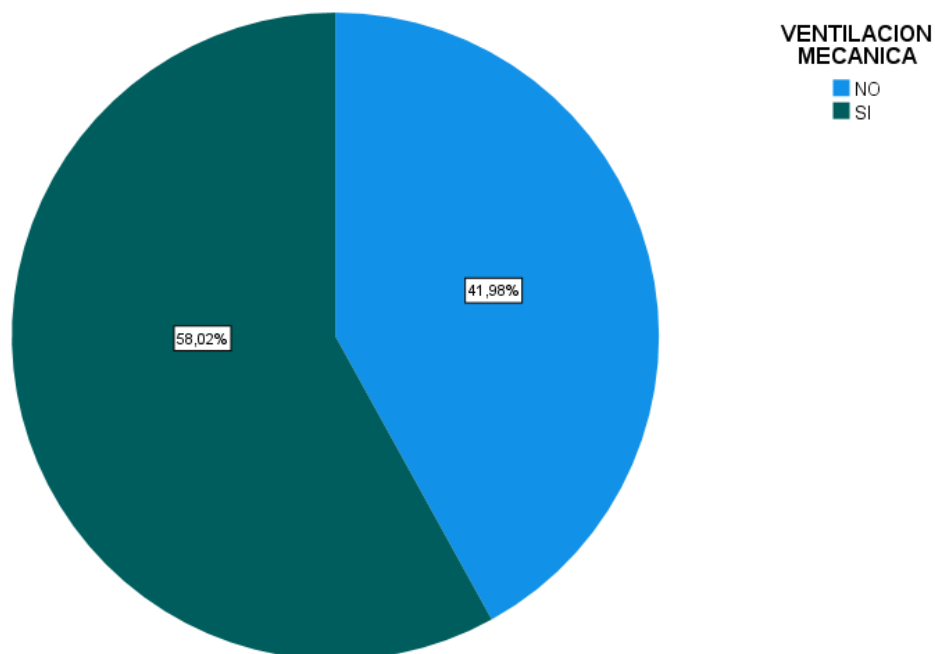
Grafica 9.- Pacientes con SIRA



De todos los pacientes el 48.15% curso con SIRA severo, muy similar al moderado con un 43.21% en comparación al leve, que solo fue un 8.5%.

## Tratamiento

Grafica 10.- Pacientes con Ventilación Mecánica

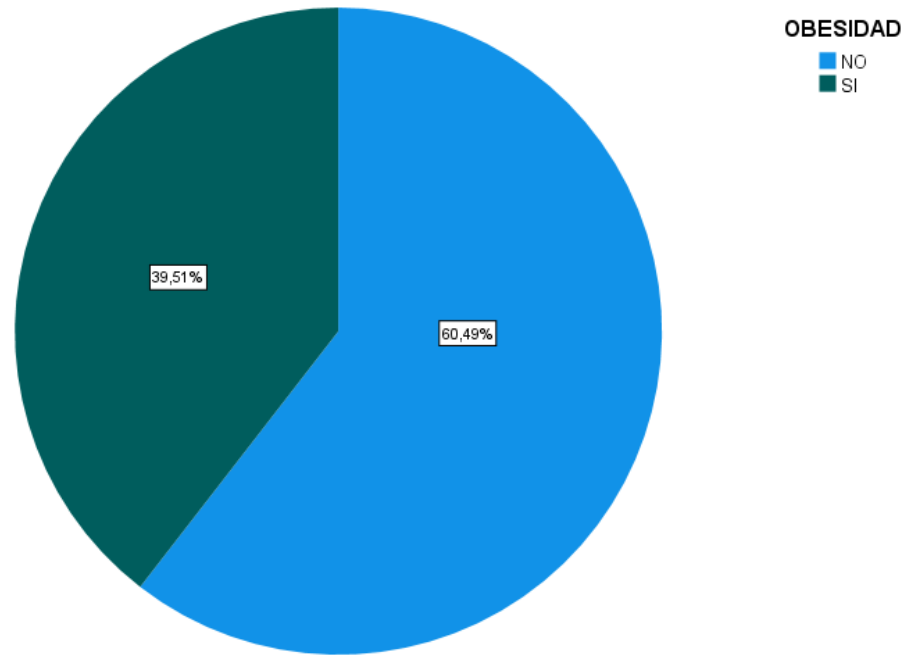


El 58.02 % de los pacientes con SIRA, requirieron de ventilacion mecanica asistida.

Tabla 4.- Ventilación mecánica por hospitales

HOSPITAL	VENTILACION MECANICA		Total
	NO	SI	
HOSPITAL GENERAL RUBEN LEÑERO	23	19	42
HOSPITAL GENERAL LA VILLA	11	28	39
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>47</b>	<b>81</b>

Grafica 11.- Pacientes con Obesidad



Del total de 81 pacientes ingresados, el 39.51% de estos presentaron obesidad de diferentes grados.

Tabla 5.- Obesidad

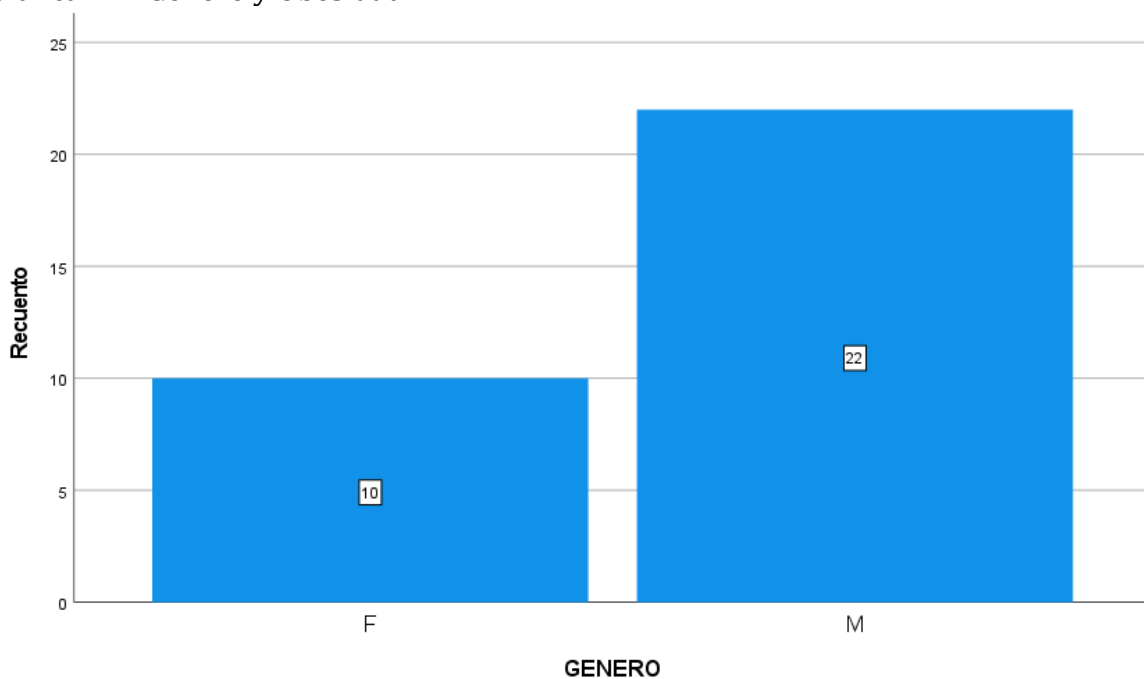
HOSPITAL		OBESIDAD		Total
		NO	SI	
L	HOSPITAL GENERAL RUBEN LEÑERO	24	18	42
	HOSPITAL GENERAL LA VILLA	25	14	39
Total		49	32	81

Tabla 6.- Medidas de Tendencia Central en IMC

Estadísticos		
IMC		
N	Válido	81
Media		26,64
Mediana		26,00
Moda		31
Desviación st		5,747
Varianza		33,033

En cuanto al IMC la media fue de 26.64 con una moda de 31 y mediana de 26 y la desviacion estandar de 5.747

Grafica 12.- Genero y Obesidad



Del total de 32 pacientes obesos 22 de ellos fueron del genero masculino y 10 del genero femenino.

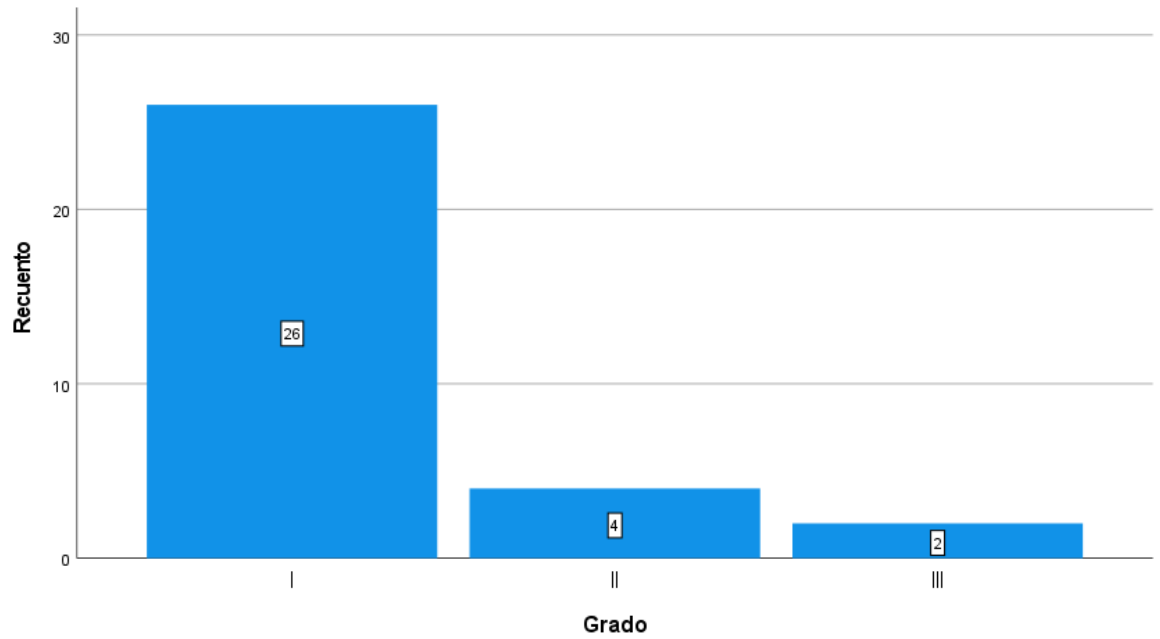
Tabla 7.- Genero y Obesidad

		OBESIDAD	
		SI	Total
GENERO	F	10	10
	M	22	22
Total		32	32

Tabla. 8.- Grados de Obesidad

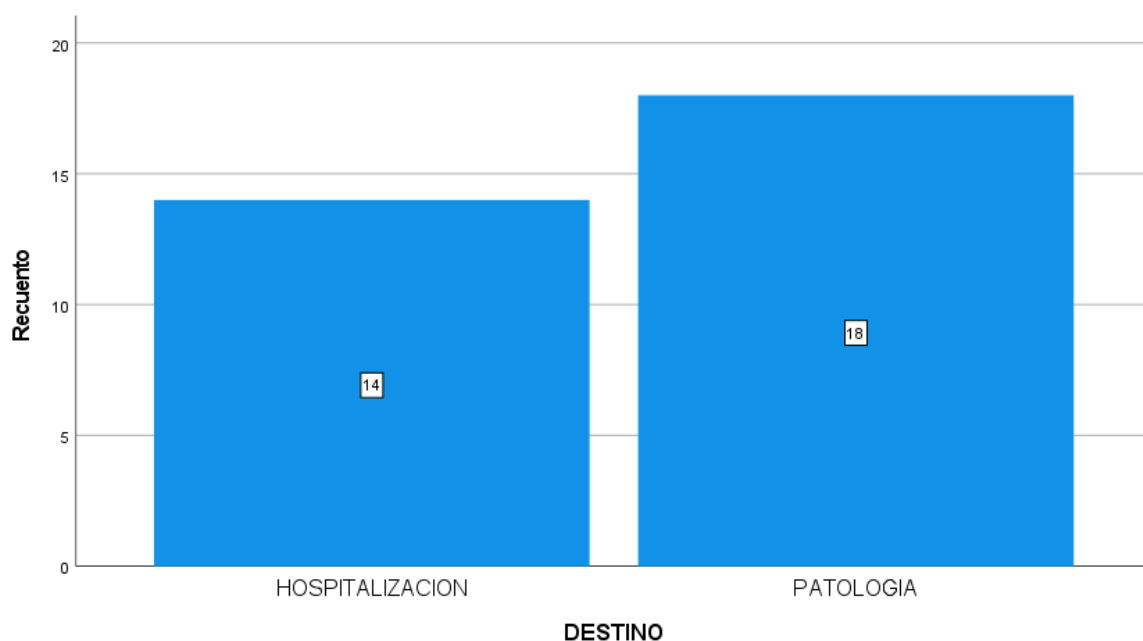
		OBESIDAD	
		SI	Total
Grado	I	26	26
	II	4	4
	III	2	2
Total		32	32

Grafica 13.- Grados de Obesidad



De 32 pacientes 26 presentaron obesidad grado I, 4 grado II y 2 grado III.

Grafica 14.- Obesidad y mortalidad

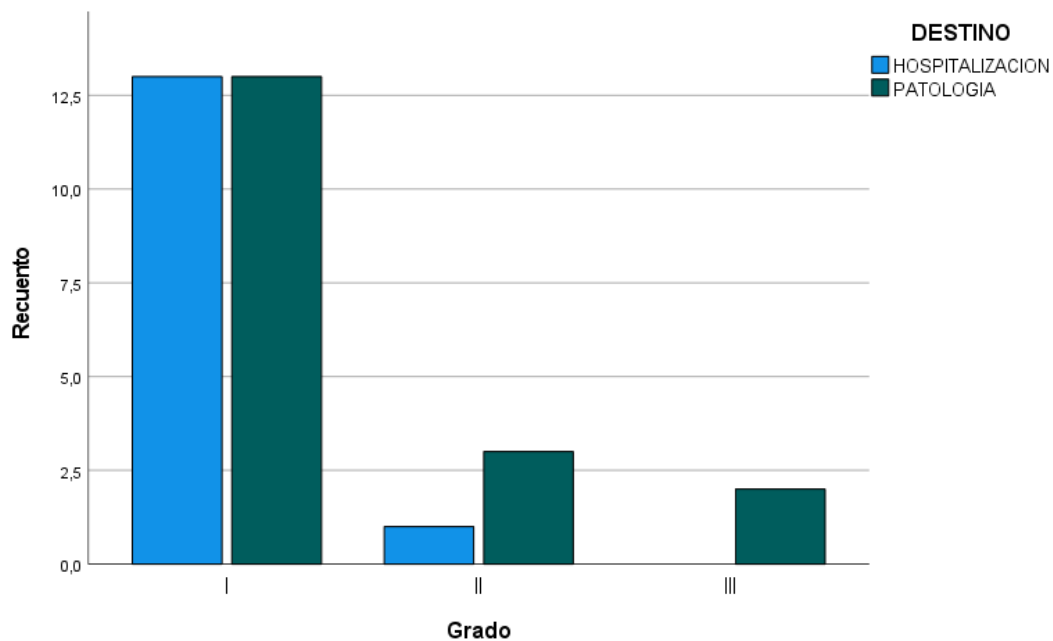


De los 14 pacientes que pasaron a hospitalización por mejoría, lograron una supervivencia del 43%, en comparación con los que fallecieron fueron el 57%.

Tabla 10.- Grado de Obesidad Destino

		HOSPITALIZACION	PATOLOGIA	Total	% Mortalidad
Grado	I	13	13	26	50%
	II	1	3	4	75%
	III	0	2	2	100%
Total		14	18	32	

Grafica 15.- Grado de Obesidad Destino



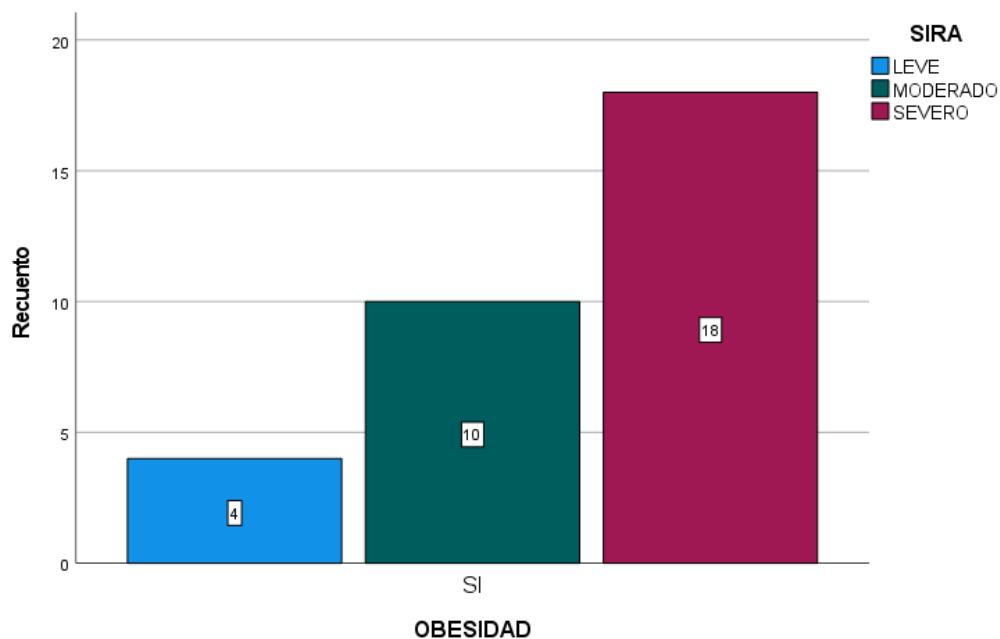
En los pacientes con obesidad Grado I tuvieron el 50% de mortalidad.

Tabla 11.- Obesidad SIRA

	SIRA			Total
	LEVE	MODERADO	SEVERO	
OBESIDAD SI	4	10	18	32
Total	4	10	18	32



Grafica 16.- Obesidad y SIRA

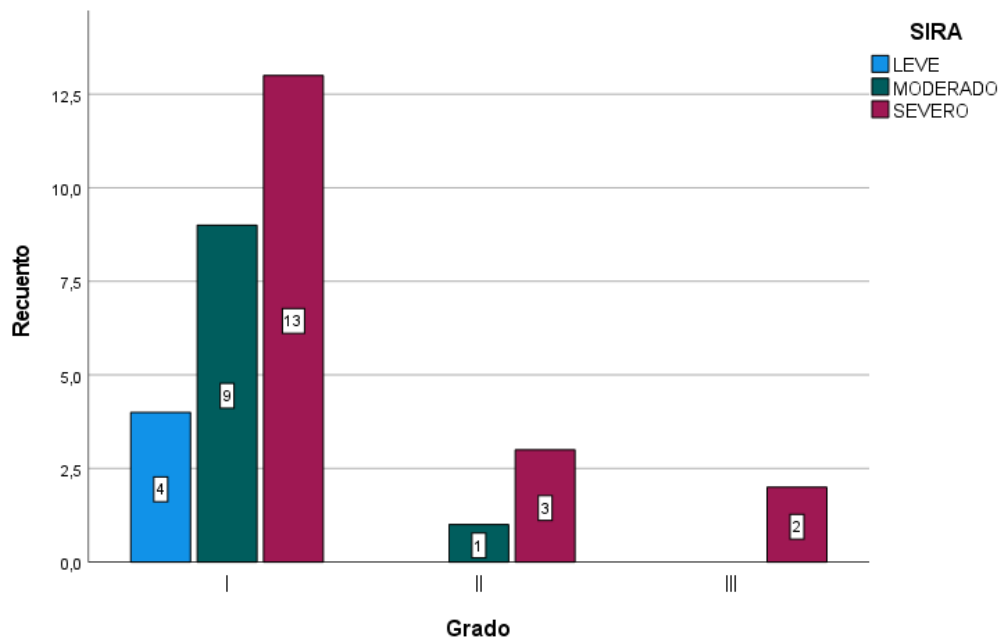


La mayor parte de los paciente con obesidad que presentaron SIRA fue de forma severa

Tabla 12.- Grados de SIRA

Grado		SIRA			Total
		LEVE	MODERADO	SEVERO	
I	I	4	9	13	26
	II	0	1	3	4
	III	0	0	2	2
Total		4	10	18	32

Grafica 17.- Grados de SIRA por grados de obesidad

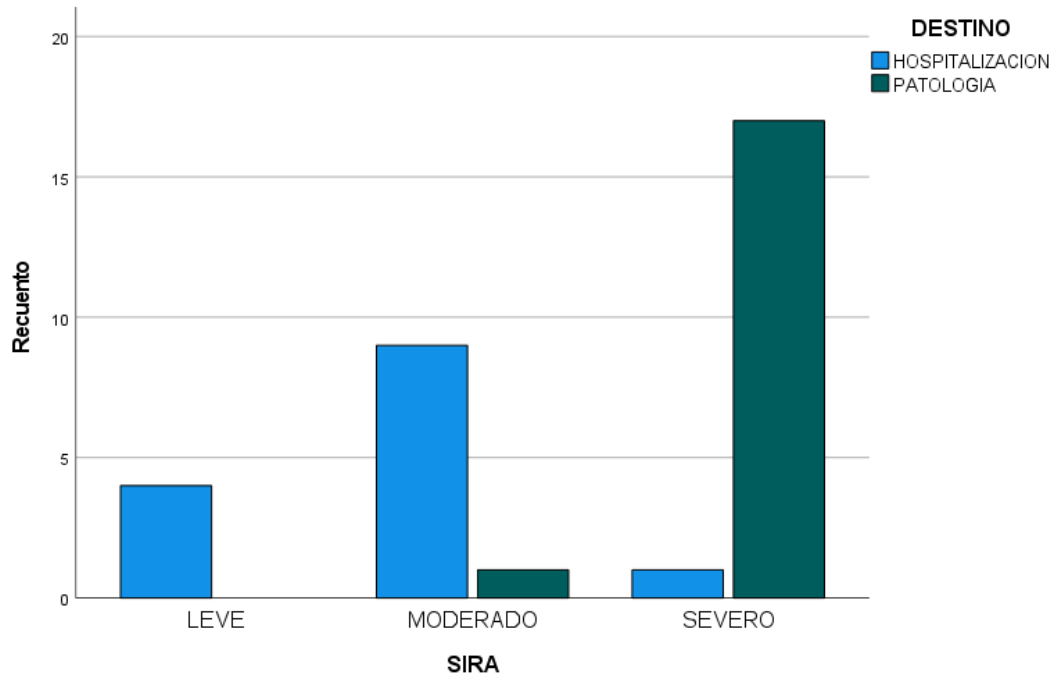


Los pacientes obesos desarrollaron SIRA severo en cualquier grado de obesidad y la mortalidad fue mayor en el grado III.

Tabla 13.- SIRA y mortalidad

SIRA		DESTINO		Total
		HOSPITALIZACION	PATOLOGIA	
LEVE		4	0	4
MODERADO		9	1	10
SEVERO		1	17	18
Total		14	18	32

Grafica 18.- SIRA mortalidad

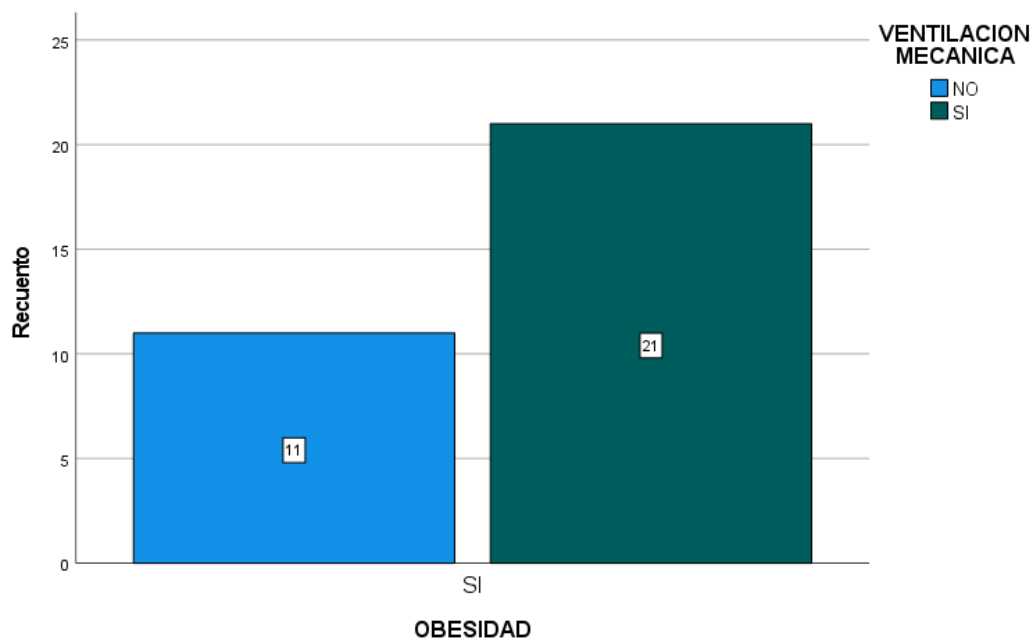


Los pacientes que presentaron SIRA severo, la mayor parte murió. En comparación en los que se presento de forma moderada y leve los cuales se egresaron a hospitalizacion.

Tabla 14.- Ventilación Mecánica y Obesidad

	VENTILACION MECANICA		Total
	NO	SI	
OBESIDAD SI	11	21	32
Total	11	21	32

Grafica 19.- Ventilación Mecánica y Obesidad

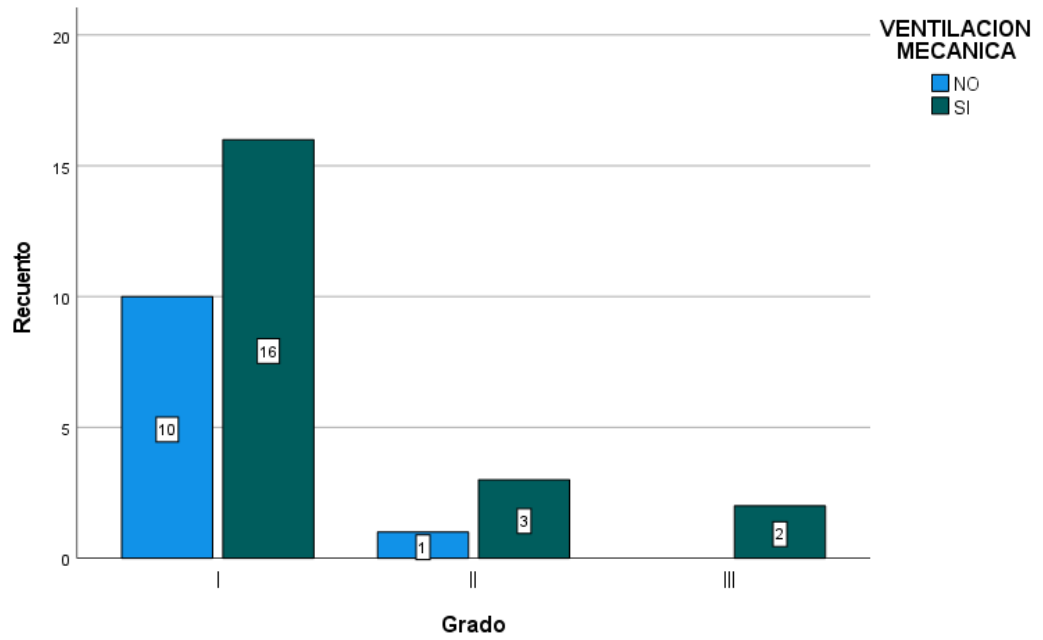


De los 32 pacientes obesos con SIRA 21 de ellos (65.6%) requirio ventilacion mecanica.

Tabla 15.- Grado de Obesidad y Ventilación Mecánica

		VENTILACION MECANICA		Total
		NO	SI	
Grado	I	10	16	26
	II	1	3	4
	III	0	2	2
Total		11	21	32

Grafica 20.- Grado de Obesidad y Ventilación Mecánica

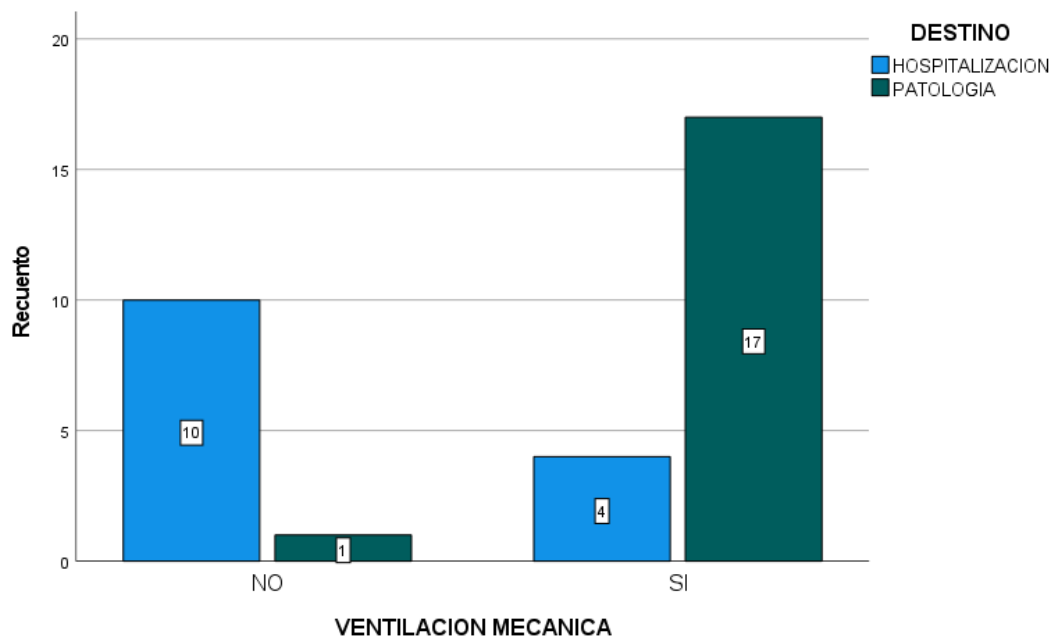


La mayor parte de los pacientes que ameritaron ventilación mecánica fueron los que presetaron obesidad grado I, así mismo todos los que presentaron obesidad grado III ameritaron ventilación mecánica y fallecieron.

Tabla 16.- Ventilación mecánica y Mortalidad en los obesos

		DESTINO		Total	Mortalidad
		HOSPITALIZACION	PATOLOGIA		
		N	A		
VENTILACION MECANICA	NO	10	1	11	9%
	SI	4	17	21	80%
Total		14	18	32	70%

Grafica 21.- Ventilación y Mortalidad

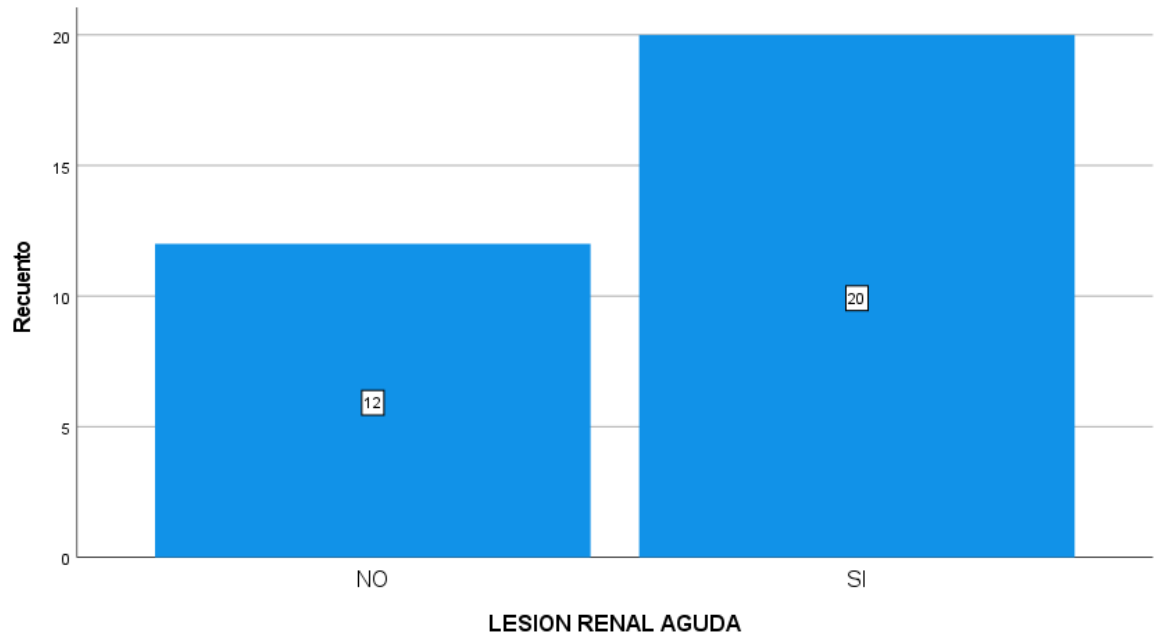


De los paciente con obesidad que ameritaron ventilación mecánica 17 paccintes fallecieron, en comparación a los que no ocuparon ventilación mecánica, solo una persona murió.

Tabla 17.- Lesión Renal Aguda y Obesidad

		OBESIDAD	
		SI	Total
LESION RENAL AGUDA	NO	12	12
	SI	20	20
Total		32	32

Grafica 22.- Lesión Renal Aguda en Obesidad



20 pacientes con obesidad presentaron con mayor frecuencia lesión renal aguda (65%).

## **Discusión.**

A continuación se muestran las diferencias de los resultados y se compararon en algunos momentos con la literatura internacional.

La gráfica 1, reporta el número de pacientes que reunieron los requisitos para el estudio de los hospitales Generales: Ruben Leñero y La Villa. El primero aportó 43 pacientes con un 52% y el segundo 39 pacientes con un 48%.

La gráfica 2, muestra la distribución por género que se observó en el estudio. De los 81 pacientes en el estudio 48 (60%) fueron del género masculino y 33 (40%) fueron del género femenino.

La gráfica 3 muestra que el 38% de los pacientes presentaron hipertensión arterial sistémica.

La gráfica 4, muestra que el 38% de los pacientes presentaron diabetes mellitus.

La gráfica 5, muestra que 11 pacientes presentaron neumopatía crónica (EPOC).

La gráfica 6 muestra que de los pacientes estudiados el 14.81 % presentaron cardiopatía isquémica crónica (infartos al miocardio previos).

La gráfica 7, muestra que 34 pacientes presentaron CORADS 5, 24 pacientes CORADS 4 y 28 pacientes CORADS 3.

La gráfica 8, muestra que el 53.09% se egresó al área de hospitalización por mejoría y el 46.91% falleció.

En la gráfica 9 se muestra que el 48.15% de los pacientes presentó SIRA severo, un 43.21% SIRA moderado y un 8.5% SIRA leve.

La gráfica 10, mostró que el 58.02 % de los pacientes con SIRA, requirieron de ventilación mecánica.



En la gráfica 11, se observa, que de 81 pacientes, el 39.51% de estos presentaron diversos tipos de obesidad, corroborandose con lo que dice Zeng en su revision donde refiere aumento de la gravedad en los pacientes obesos<sup>5</sup>.

En la gráfica 12, muestra que del total de pacientes obesos, 22 de ellos fueron del genero masculino y 10 del genero femenino.

En la gráfica 13, se observa que del total 26 pacientes, presentaron obesidad grado I, 4 grado II y 2 grado III.

En la gráfica 14, se observa que la supervivencia fue del 43%, y la mortalidad 57% en pacientes obesos, todo ello secundario a las complicaciones en la ventilación mecánica y la dificultad en la ventilación por aumento de la presión transpulmonar que se genera en el paciente obeso, además del proceso inflamatorio alveolar que se produce. Todo esto, está de acuerdo a lo que menciona Simonet en su estudio del 2020<sup>6</sup>.

En la gráfica 15, se muestra que los pacientes con obesidad Grado I tuvieron el 50% de mortalidad.

En la gráfica 16, muestra que la mayoría de los pacientes obesos presentaron SIRA severo y todos fallecieron.

En La gráfica 17, se muestra que los pacientes con SIRA severo y con mayor mortalidad se observó en aquellos con obesidad GIII. Esto se relaciona a lo descrito por Muscogiurni, quien menciona que a mayor IMC la severidad es mayor<sup>8</sup>.

En la gráfica 18, se observa que la mayor parte de los pacientes que murieron fueron aquellos que presentaron SIRA severo.

En la gráfica 19, se muestra que 21 pacientes obesos con SIRA ameritaron ventilacion mecanica y 14 de ellos fallecieron (70%), debido a que el

paciente obeso genera un proceso inflamatorio persistente con aumento de citocinas proinflamatorias lo que provoca un mayor daño en la membrana alveolocapilar, así mismo el aumento de las presiones transpulmonares, lo cual aumenta la probabilidad de general lesiones asociadas a la ventilación mecánica.

En la gráfica 20, se observa que la mayor parte de pacientes con ventilación mecánica fueron los grados II y III de IMC.

En la gráfica 21, muestra que los pacientes con obesidad que ameritaron ventilación mecánica 17 de ellos fallecieron (75%).

También se observe en la gráfica 22 que el 65% de los pacientes con obesidad presentaron lesión renal aguda. Esto se debe al proceso inflamatorio y a la activación del endotelio a nivel renal, lo que genera nefritis intersticial, como lo dice Yun en su estudio<sup>9</sup>.

## VI. Conclusiones.

- 1.- Se demostró que la obesidad fue el factor de riesgo mas importante para la mortalidad en pacientes con neumonía severa por sars-cov-2.
- 2.- Se encontró que el genero masculino fue el mas afectado con una media de edad de 50 años.
- 3.- Se encontró mayor mortalidad en los pacientes con IMC grado III.
- 4.- Se observo que un 65% de los pacientes con obesidad presentaron complicaciones como SIRA y lesión renal aguda.
- 5.- La mayor parte de los paceutes presentaron SIRA severo asociado a la infección por SARS COV 2.
- 6.- Desde el punto de vista radiologico se observo que la afectación pulomonar que predominó en los pacientes con infección por SARS COV 2 se caracterizó por ser una afección severa CORADS 5.
- 7.- El 75% de los pacientes con obesidad ameritaron ventilación mecaniaca.
- 8.- De los 26 pacientes con obesidad GI el 50% amerito ventilación mecánica y solo el 25 % de ellos falleció.
- 9.- De los 4 pacientes con obesidad GII el 75% amerito ventilación mecánica y uno de ello se egreso a hospitalización.
- 10.- De los pacientes con obesidad GIII (2 pacientes), el 100% fallecieron.

## VII. Propuestas o Recomendaciones

De acuerdo a los resultados obtenidos y comparandolos con la literatura internacional, se hacen las siguientes propuestas:

- 1.- Realizar manejo de la via aerea en forma temprana en pacientes obesos.
  
- 2.- Medir adecuadamente la carga de trabajo pulmonar (distensibilidad estatica, distensibilidad dinamica, poder mecanico) por medio de presiones transpulmonares (Presión Platau, Presión maxima, Presión media) en los pacientes obesos para guiar la ventilacion mecanica.
  
- 3.- Aumentar las medidas de prevencion de infecciones nosocomiales, para evitar sobreinfeccion en los pacientes con ventilación mecánica.
  
- 4.-Iniciar tempranamente el tratamiento sustitutivo de la función renal (hemodialisis o Dialisis peritoneal) ya que la mayoría de lospacienes genera lesion renal aguda.

## VIII. Referencia Bibliográfica.

1. Abhinav Vepa a, Joseph P. Bae, COVID-19 and ethnicity: A novel pathophysiological role for inflammation, Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 14 (2020) 1043-1051
2. Y uefei Jin, Haiyan Yang, Wangquan Ji, Weidong Wu, Shuaiyin Chen, Weiguo Zhang and Guangcai Duan, Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 Virus 2020, 12, 372
3. Lisa E Gralinski and Ralph S Baric, Molecular pathology of emerging coronavirus infections, Journal of Pathology 2015; 235: 185–195
4. Tung Phan, Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2, Infection, Genetics and Evolution 81 (2020) 1042-60
5. H. Harapan et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review; Journal of Infection and Public Health 13 (2020) 667–673
6. C. Lai, T. Shih and W. Ko et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges International Journal of Antimicrobial Agents 55 (2020)
7. Shao-Hang Cai1, Wei Liao, Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARSCoV- 2, Infectious Diseases of Poverty (2020) 9:80
8. Markos Kalligeros, Fadi Shehadeh, Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019, Obesity (2020) 28, 1200-1204.
9. Arthur Simonnet, Mikael Chetboun, High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation, Obesity (2020) 28, 1195-1199.
10. Abhinav Vepa a, Joseph P. Bae, COVID-19 and ethnicity: A novel pathophysiological role for inflammation, Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 14 (2020) 1043-1051
11. Roujian Lu, Xiang Zhao, Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding
12. Lin Shi-hui et al., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome, Genes & Diseases

13. Irappa Madabhavi, COVID-19: a review, *Monaldi Archives for Chest Disease* 2020; 90:1298
14. Matthew Zirui Tay, The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention, *Nature Reviews | Immunology*
15. Q. Ye, B. Wang and J. Mao, The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 *Journal of Infection* 80 (2020) 607–613
16. Hussin A. Rothan and Siddappa N. Byrareddy, The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) *Outbreak Journal of Autoimmunity*
17. P. Erika, Z. Domenica, I. Paolo, R. Luca, L. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients, *Clinica Chimica Acta* (2020)
18. Johnson BS, Laloraya M, Cytokine Storm in COVID-19 patients transforms to a Cytokine Super Cyclone in patients with risk factors, *Cytokine and Growth Factor Reviews* (2020)
19. Wei Cao<sup>1</sup> and Taisheng Li, COVID-19: towards understanding of pathogenesis, *Cell Research* (2020) 0:1–3
20. Yuefei Jin, Haiyan Yang, Wangquan Ji, Weidong Wu, Shuaiyin Chen, Weiguo Zhang and Guangcai Duan, *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 Virus* 2020, 12, 372
21. Alexis Elias Malavazos, Massimiliano Marco Corsi Romanelli, Targeting the Adipose Tissue in COVID-19, *Obesity*, Volume 28: 7: July 2020
22. Norbert Stefan, Andreas L. Birkenfeld, Matthias B. Schulze and David S. Ludwig, Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19 *Nature Reviews Endocrinology*
23. sattar et al, Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection, *Circulation*. 2020; 142: 4–6.
24. Petrakis et al: Obesity a risk factor in COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review), *Molecular Medicine REPORTS* 22: 9-19, 2020
25. Pan Zhaia, Yanbing Dinga, Xia Wub, Junke Longc, Yanjun Zhongd, Yiming Lie, The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19, *International Journal of Antimicrobial Agents* 55 (2020)
26. Feng He, Coronavirus disease 2019: What we know?, *J Med Virol*. 2020;92:719–725.

27. Sonja Chiappetta, Arya M. Sharma, COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity, *International Journal of Obesity*
28. Dae-Gyun Ahn, Hye-Jin Shin, Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *J Microbiol. Biotechnol.* (2020), 30(3), 313–324
29. Muscogiuri et al. Obesity: The “Achilles heel” for COVID-19? *Metabolism Clinical and Experimental* 108 (2020) 1542-51.
30. Palaiodimos et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York *Metabolism Clinical and Experimental* 108 (2020) 1542-62
31. Hernández Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract* (2020),
32. Suárez V, et al. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp.* 2020.
33. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in Franc, *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020

Nombre y firma del Investigador:

Fecha de entrega a la Secretaría Técnica del Cuerpo Colegiado:

Sello y firma de recibo en la Secretaría Técnica del Cuerpo Colegiado: