



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P**

**TITULO**

**ASOCIACIÓN DE OBESIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON  
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SECUNDARIA A COVID-19 GRAVE**

**TESIS QUE PRESENTA:**

**PAULINA UGARTE MARTÍNEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO**

**DE**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**

**ASESORA:**

**DRA. REYNA CARBAJAL SERRANO**

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023.**



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P

ASOCIACIÓN DE OBESIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON  
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SECUNDARIA A COVID-19 GRAVE

**DATOS DE INVESTIGADORES**

**ALUMNA:**

**Dra. Paulina Ugarte Martínez.**

Residente de 3º Año de Medicina Crítica

Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro"

Hospital Centro Médico ABC

Teléfono celular. 55 40881116

Correo electrónico: [paumarug@gmail.com](mailto:paumarug@gmail.com)

**ASESORA**

Dra. Reyna Carbajal Serrano

Médico adscrito

Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro"

Hospital Centro Médico ABC

Teléfono celular. 722 7091237

Correo electrónico: [anyer\\_case@hotmail.com](mailto:anyer_case@hotmail.com)

## DEDICATORIA

Para mi abuela, presente en cada segundo de mi vida.

Para mis padres que son mi fortaleza y apoyo.

Para mi hermano que empieza su camino.

Para Clau, porque es parte de mi misma.

Para mis amigos y su incondicionalidad en cada etapa.

Para mi familia y su gran cariño.

Sin ustedes nada sería.

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a mi universidad que me ha dado tanto desde que inicié el camino de la medicina.

Gracias a mis maestros, a todas y todos los grandes médicos que han dedicado un momento para compartir su conocimiento y experiencia conmigo.

Gracias a mis compañeros y amigos de la residencia,  
este recorrido ha sido mejor por su existencia.

Gracias mostro, porque a pesar de todo... Rawr.

## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>6</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>8</b>
<b>Pregunta de investigación</b>	<b>20</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>21</b>
<b>Justificación</b>	<b>22</b>
<b>Objetivos</b>	<b>23</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>24</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>25</b>
<b>Criterios de selección, exclusión y eliminación.</b>	<b>26</b>
<b>Descripción del estudio</b>	<b>27</b>
<b>VARIABLES DE INTERÉS</b>	<b>28</b>
<b>Recursos para el estudio</b>	<b>32</b>
<b>Resultados</b>	<b>33</b>
<b>Discusión</b>	<b>39</b>
<b>Conclusión</b>	<b>41</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>42</b>

## RESUMEN

La obesidad es una epidemia mundial que predispone a mayor morbilidad y mortalidad. México se encuentra entre los principales países del mundo con mayor prevalencia de obesidad, para el 2018 el 36% de la población era obesa. Esta condición se ha asociado con la liberación de factores proinflamatorios que predisponen a disfunción endotelial y mayores eventos cardiovasculares. En el contexto de insuficiencia respiratoria aguda, los pacientes obesos tienen mayor riesgo de morbilidad debido a la disminución de la capacidad residual, menor distensibilidad, mayor resistencia de la vía aérea entre otros, sin embargo, los resultados respecto a mortalidad en esta población son contradictorios.

### OBJETIVO

Determinar la asociación de obesidad y la mortalidad en pacientes adultos con insuficiencia respiratoria grave secundario a COVID-19.

### MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de cohorte, retrospectivo, descriptivo, en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a COVID-19 grave que requirieron ventilación mecánica invasiva en una Unidad Cuidados Intensivos en México, de Marzo a Diciembre de 2020, en total se analizaron los expedientes de 210 pacientes y se clasificaron a los pacientes con IMC >30 en obesidad, respecto a las características sociodemográficas, comorbilidades, parámetros de laboratorio, escalas de severidad y parámetros de ventilación al día 1, 3 y 7. Se realizaron pruebas de normalidad con Kolmogorov-Smirnov a cada una de las variables, las de distribución normal se resumieron con media y desviación estándar, las de libre distribución en mediana y rango intercuartil, variables cualitativas se reportaron en porcentajes. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante  $\chi^2$ , las cuantitativas paramétricas t de student, para las no paramétricas U de Mann-Whitney. Se realizó regresión logística binaria para estimar la razón de probabilidad de variables independientes asociadas a mortalidad.

## RESULTADOS

El resultado primario fue la mortalidad en la UCI, de los 210 pacientes incluidos en el estudio, fallecieron el 22.4% (n=47), la mortalidad en pacientes con obesidad fue del 12,32% (n=9) frente al 27.7% (n=38) en pacientes sin obesidad (IMC <30), el 71.2% fueron del sexo masculino, la media de edad fue de 60 ±12.70 (26-89), las comorbilidades crónicas más frecuentes fueron hipertensión arterial 51% (n=107) y diabetes mellitus 26.7% (n=56). Los días de ventilación mecánica tuvieron una mediana de 11 (8-18), días de estancia en UCI mediana de 16 (11-24), días de estancia hospitalaria mediana de 21 (16-29).

Durante la ventilación mecánica se mantuvieron metas de protección con diferencia significativa en la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> el día 1 = 137.5 (92,57-216) vs 202 (112,5- 269,7) p=0.006 y el día 7 con 196,5 (142-256,7) vs 231 (173-298) p= 0.005, en los pacientes obesos el 61.6% (n=45) requirieron posición prono vs 35.7% (n=49) de los no obesos con una x2 de 12.89.

La obesidad no se asoció a mayor mortalidad odds ratio (OR) 0.36 (0.16-0.80) después del ajuste por edad, genero, escalas de gravedad, posición prono y ventilación prolongada el odds ratio ajustado fue de OR= 0.56 (0.36-0.84).

## CONCLUSIÓN

En nuestra población, los pacientes obesos con COVID-19 tuvieron mayor gravedad respecto al grado de hipoxemia de acuerdo a la escala de Berlín sin embargo no tuvieron mayor mortalidad a diferencia de lo reportado en la literatura, existen revisiones y metaanálisis que han descrito menor mortalidad en esta población, fenómeno conocido como la paradoja del obeso en donde se ha propuesto alteraciones en la inmunidad innata, mayor reserva para afrontar en estrés catabólico y el tratamiento más agresivo en esta población como causa de este efecto protector en ARDS. Es importante resaltar que la población con IMC menor de 30 tuvo mayor prevalencia de ventilación prolongada sin poder determinar las causas, por lo que se requieren estudios prospectivos para determinar los factores que se asocian a la mortalidad en pacientes obesos.

## MARCO TEÓRICO

### OBESIDAD, DEFINICIÓN Y ACTUALIDAD EPIDEMIOLÓGICA

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad se define como la acumulación anormal o excesiva de grasa que es perjudicial para la salud, la herramienta más utilizada para determinar obesidad es el índice de masa corporal (IMC) que expresa la relación entre el peso en kg por metro cuadrado de superficie corporal, esta medida implica una forma práctica de determinar la relación desproporcionada entre el peso y la altura secundario a la acumulación de tejido adiposo. Se definen cinco categorías para la clasificación nutricional con IMC: desnutrición en IMC  $<18.5 \text{ kg/m}^2$ , peso normal de  $18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ , sobrepeso de  $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ , obesidad  $>30 \text{ kg/m}^2$ , y obesidad extrema  $>40 \text{ kg/m}^2$ . (1)

El IMC es un índice imperfecto para indicar la cantidad de grasa, sin embargo es altamente predictivo de riesgo metabólico, existen dos tipos de distribución corporal del tejido adiposo: la distribución ginecoide, en la cual se distribuye principalmente en cadera y muslos y la distribución androide u obesidad central, en donde el tejido graso se distribuye a nivel visceral, este tipo de obesidad es más común en hombres y cuenta con mayor riesgo cardiovascular. Por lo anterior se han descrito índices complementarios como la relación cintura-cadera o cintura/talla para la valoración del riesgo de comorbilidades en individuos con obesidad. (2)

La tasa específica de prevalencia por edad a nivel mundial en 2014 era de 10.8% en hombres adultos y 14.9% en mujeres adultas, lo que indica que el sexo femenino se encuentra con mayor riesgo de padecer obesidad.(3) Desde 1975 la obesidad en el mundo se ha triplicado, se estima que para el 2030 el 57,8% de la población mundial tendrá un IMC mayor o igual a  $25 \text{ kg/m}^2$ . (1,4) De acuerdo a la encuesta ENSANUT 2018, en México el porcentaje de adultos de más de 20 años con sobrepeso y obesidad es de 75.2% (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad), comparado con el 71.3% de la encuesta del 2012, a la par de lo proyectado a nivel mundial.(5)

De acuerdo a estudios en pacientes críticamente enfermos, la prevalencia de obesidad asciende de 15% a 31% en los últimos años dentro de la población en la Unidad de Cuidados Intensivos. (6–8)

## **FACTORES DE RIESGO**

La impronta metabólica se define como la etapa en la que se establece la programación genética y epigenética del metabolismo, la cual puede definir de forma permanente los riesgos en salud y desarrollo de obesidad. (9) Estos períodos críticos ocurren en la etapa prenatal en las primeras 20 semanas de gestación, donde la calidad y cantidad de alimentos consumidos por la madre durante el embarazo se asocia a complicaciones metabólicas en la vida adulta y la ganancia excesiva de peso se asocia a desarrollo de obesidad, otro determinante es el peso del feto al nacimiento, ya que define la activación posterior de vías metabólicas relacionadas a obesidad en la vida adulta.(10) Durante la infancia se ha descrito el fenómeno de rebote precoz de adiposidad, que hace referencia a la ganancia acelerada de peso posterior a alcanzar un IMC mínimo con adecuado crecimiento y desarrollo, ocurre aproximadamente entre los 5 a 7 años y se asocia a desarrollo de obesidad central y mayor circunferencia abdominal en la etapa adulta.(11) Finalmente el tercer período crítico es la adolescencia, la cual se considera una etapa nutricional vulnerable debido a la tasa de crecimiento acelerado. La temporalidad en la que se presenta la pubertad influye en el IMC, siendo la pubertad temprana un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad. (12)

Las formas monogénicas de obesidad son de baja prevalencia, el estudio de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés) ha identificado más de 300 loci asociados al rasgo de obesidad, el mayor descubrimiento fue el Locus FTO, que regula el apetito, la termogénesis, la lipogénesis de grasa parda y mecanismos epigenéticos relacionados con la obesidad. Cada alelo incrementa el riesgo de obesidad de 1.2-1.3 veces con incremento de 0.3 kg/m<sup>2</sup> en IMC que es equivalentes a 1060 gramos en un individuo de 1.70 m. (13)

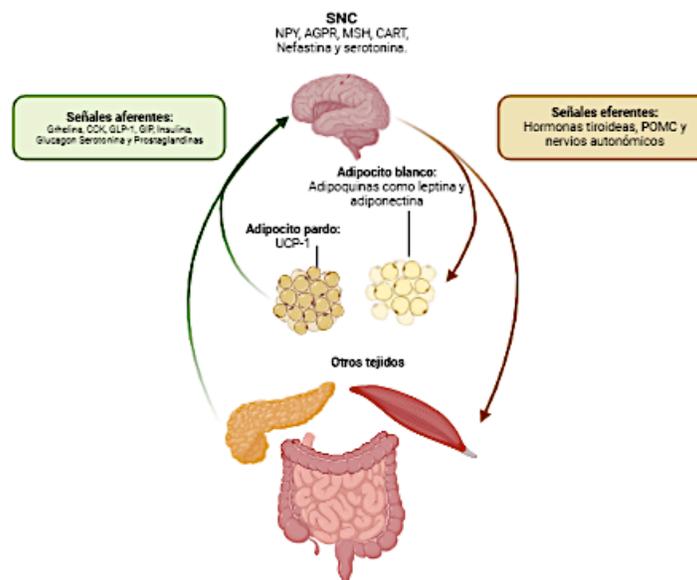
Si bien el mayor factor de riesgo es el ambiental y los cambios epigenéticos secundarios, actualmente existe gran asequibilidad a alimentos de alto contenido calórico, azúcares refinados, grasas trans y saturadas, carne procesada, entre otros, además del desarrollo estrategias de mercado que inducen a consumir cantidades mayores de alimentos en grandes porciones complementado con menor actividad física, estilo de vida sedentario, el uso de computadoras y

actividades asociadas a tiempos prolongados de inactividad física que producen un balance energético positivo y ganancia de peso.(14)

## FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La regulación de la ingesta calórica, el hambre y la saciedad se encuentran regulados por la interacción del sistema nervioso central en el núcleo arqueado del hipotálamo mediante la retroalimentación de hormonas neuropeptídicas circulantes así como por señales periféricas que surgen del microbioma, el estómago por estímulos sensitivos mecánicos, la absorción de nutrientes, el páncreas y otros órganos mediante la secreción de hormonas. Otras regiones del cerebro fuera del hipotálamo contribuyen a la regulación del balance de energía mediante procesos cognitivos, efectos hedónicos del consumo de alimentos, la memoria y la atención. (15)

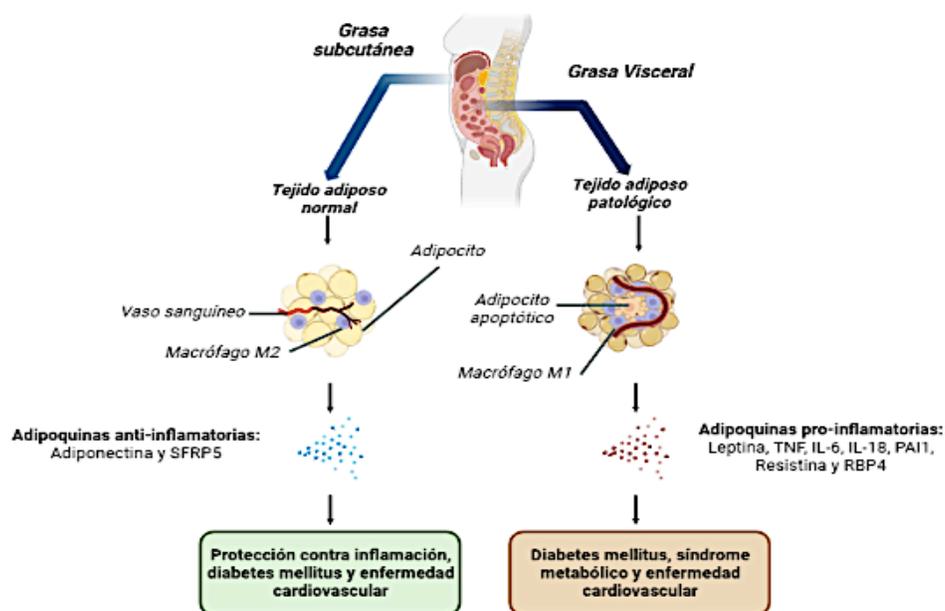
Figura 1.



La evidencia actual muestra que la forma en la que el tejido adiposo maneja la energía tiene un impacto en el perfil de riesgo cardiovascular, la sensibilidad a la insulina y desarrollo de dislipidemia. Esto hace referencia a la capacidad del tejido adiposo a generar hiperplasia o hipertrofia, ya que en la segunda, el adipocito alcanzará un límite de crecimiento que

condicionará ruptura celular e invasión macrofágica con liberación de citocinas proinflamatorias y alteración en la secreción de adipocinas antiinflamatorias como la adiponectina.

El exceso de triglicéridos no tendrá depósito en el tejido adiposo subcutáneo e incrementará el depósito ectópico de grasa con generación de un ambiente aterogénico, diabetogénico e inflamatorio, ya que los ácidos grasos libres y los intermediarios lipídicos causan toxicidad celular y señalización deficiente intracelular que ocasiona resistencia a la insulina con desarrollo de hiperinsulinismo y finalmente desarrollo de diabetes mellitus. (16,17) Figura 2.



La obesidad se relaciona con afección multiorgánica además de las alteraciones metabólicas ya descritas, desde el sistema nervioso central con trastornos del ánimo y neuropsiquiátricas, alteraciones cardiovasculares por sobreactivación crónica del sistema nervioso simpático que explica múltiples procesos patológicos como la hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar y enfermedad coronaria y cerebral. Lesión hepática secundario a la infiltración de ácidos grasos, que de acuerdo al grado de infiltración comprenden un espectro de enfermedad denominado enfermedad hepática grasa no alcohólica que va desde esteatosis leve, esteatohepatitis hasta desarrollo de cirrosis.

Así como afección inmunológica secundario la secreción de citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo que condiciona un estado de inflamación sistémica de bajo grado y predispone a disfunción del sistema inmune innato y adaptativo.(15) Esto condiciona mayor riesgo de infecciones en pacientes con obesidad, con riesgo cinco veces mayor de infección del sitio quirúrgico que los pacientes no obesos, un estudio mostró que los pacientes ingresados por traumatismo tenían un odds ratio (OR) ajustado de infecciones nosocomiales de 4,7 para un IMC de 30-40 kg/m<sup>2</sup> y un OR de 5,91 para un IMC  $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup> en comparación con los pacientes de peso saludable.(18,19)

### **AFECCIÓN RESPIRATORIA EN OBESIDAD**

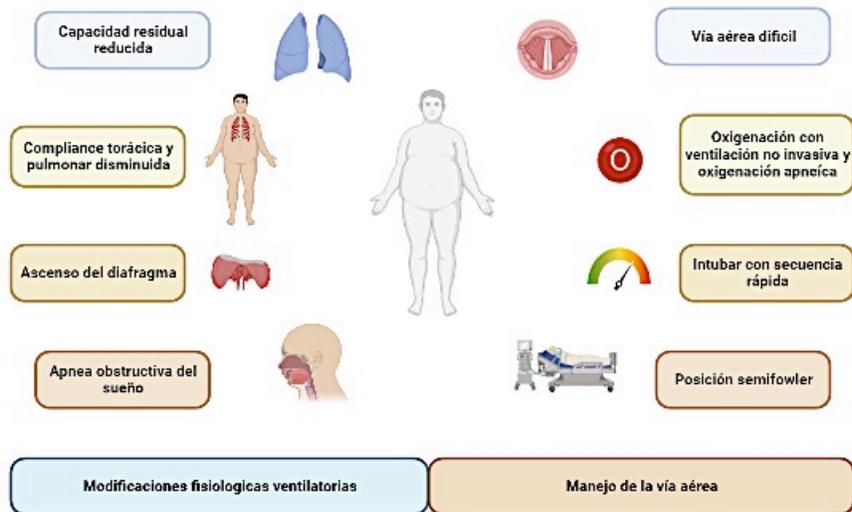
El exceso de tejido adiposo condiciona remodelamiento de los tejidos blandos perifaríngeos y consecuente obstrucción durante el sueño, con desarrollo de síndrome de apnea obstructiva del sueño de hasta 60% de la población con obesidad.(20)

La hipoventilación central durante el sueño REM ocurre en aproximadamente el 15% de las personas con síndrome de hipoventilación por obesidad, en donde las concentraciones de leptina circulante son elevadas y actúa como estimulante de la ventilación, sin embargo, existe resistencia central a esta hormona lo que conduce a deterioro del control respiratorio que culmina con el desarrollo de hipercapnia.(21)

Los pacientes obesos respiran con un volumen pulmonar bajo y un flujo espiratorio limitado, sobre todo en decúbito supino agregado a una ligera debilidad en los músculos respiratorios. El exceso de tejido adiposo en el abdomen y pared torácica reduce la capacidad residual funcional (CRF) con disminución significativa en el volumen de reserva espiratorio (VRE), se ha descrito que en comparación con una persona con un IMC de 20 kg/m<sup>2</sup> una persona con un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> pierde el 66% de la CRF y el 70% del VRE de una persona con un IMC de 40 kg/m<sup>2</sup>.(22)

Los depósitos de grasa tienen efectos mecánicos directos que conducen a una reducción en la distensibilidad del sistema respiratorio asociado al ascenso cefálico del diafragma y mayor resistencia de las vías respiratorias principalmente en las regiones dependientes, los cuales contribuyen a un aumento en el trabajo respiratorio total. El atrapamiento de gas debido al cierre

premature de las vías respiratorias genera una presión positiva intrínseca al final de la espiración y favorece el desequilibrio entre ventilación y perfusión así como el desarrollo de atelectasias. La diferencia de presión parcial de oxígeno alveolar-arterial se amplía con frecuencia en pacientes con obesidad mórbida en asociación con una PaO<sub>2</sub> baja. (23,24) Figura 3



## COVID-19 E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

En diciembre de 2019 se documentó el primer caso de neumonía por COVID-19 en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei, China, en donde se identificó como agente etiológico un beta-coronavirus de RNA nombrado SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. La primer serie de casos reportada incluyó 1099 pacientes, de los cuales la presentación más común fue fiebre y tos con tiempo de incubación de 4 días, el órgano más afectado fue el pulmón con desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), con requerimiento de ventilación mecánica invasiva en 2.3% de los casos. (25)

La prevalencia de insuficiencia respiratoria hipóxica en COVID-19 es del 19% y el requerimiento de ventilación mecánica es de 5% de los casos, previo a la introducción y expansión de la vacunación contra el SARS CoV-2.(26)

El receptor de angiotensina 2 (ACE-2) funciona como la puerta de entrada del virus a la célula, este receptor se expresa en las células alveolares pulmonares, epitelio bronquial y células endoteliales vasculares, lo que explica por qué la afección principal es respiratoria, si bien, los pacientes experimentan alteraciones en la coagulación con fenómenos trombóticos acompañado de un estado hiperinflamatorio que se caracteriza por falla multiorgánica y elevación de los niveles de citoquinas IL-8 e IL-6, secreción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1 así como una expresión reducida de E-cadherina en las células endoteliales. (27,28)

EN COVID-19 grave la mayoría de las autopsias realizadas revelaron la presencia de daño alveolar difuso, que es el sello distintivo del SDRA.(29) Tres factores principales están relacionados a la gravedad de la insuficiencia respiratoria que son:

- 1) la gravedad de la infección de acuerdo a la respuesta inflamatoria, la función y comorbilidades pre existentes.
- 2) la respuesta ventilatoria del paciente a la hipoxia
- 3) el inicio del tratamiento inicial desde el inicio de los síntomas. (30)

Estos pacientes suelen cumplir los criterios de Berlín para el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda que se define como la aparición aguda de infiltrados bilaterales, hipoxemia y edema pulmonar que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca, y se clasifica de acuerdo al grado de hipoxemia en:

- SDRA leve en  $PaO_2/FIO_2 \leq 300$  mmHg con PEEP o CPAP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O.
- SDRA moderado en  $PaO_2/FIO_2 \leq 200$  mmHg con PEEP  $\geq 5$ cmH<sub>2</sub>.
- SDRA grave en  $PaO_2/FIO_2 \leq 100$  mmHg con PEEP  $\geq 5$ cmH<sub>2</sub>O.(31)

En 1987 se describió dentro de la fisiopatología el término de “Baby Lung”, un concepto funcional que hace referencia al parénquima pulmonar libre de enfermedad, se originó a partir de las observaciones en tomografía computarizada y refleja la afección heterogénea del parénquima pulmonar en donde sólo una pequeña proporción del pulmón se encuentra disponible para ventilación, la cual tiene que satisfacer las necesidades fisiológicas de un cuerpo adulto,

cuantificado aproximadamente en 500 gramos lo que equivale al peso del pulmón de un niño de 5 a 6 años.(32)

El tratamiento inicial de la hipoxemia y la insuficiencia respiratoria se centra en la administración de oxígeno a través de dispositivos no invasivos, si el intercambio de gases deteriora y aumenta la demanda de oxígeno progresivamente, se debe valorar ventilación mecánica o dispositivos de alto flujo. Es fundamental determinar el tiempo óptimo para inicio de ventilación mecánica, independientemente de su modalidad, el enfoque terapéutico tradicional es mejorar la presión transpulmonar y normalizar la capacidad residual para mejorar el intercambio gaseoso, al mantener una presión positiva al final de la espiración, previniendo el colapso alveolar y reclutando regiones alveolares colapsadas.(33)

En más de dos años de pandemia se encuentra descrito que la distensibilidad del sistema respiratorio y el intercambio de gases en pacientes con insuficiencia respiratoria por COVID-19 grave son similares a las descritas en ensayos clínicos de ARDS por otras causas, por lo tanto en ventilación mecánica se recomienda la estrategia de protección pulmonar que implica:

- Volumen tidal ( $V_t$ ) objetivo 6-8 ml/kg de peso predicho.
- Presión meseta  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O.
- Presión de conducción  $\leq 15$  cmH<sub>2</sub>O.
- Titulación de presión positiva al final de la espiración (PEEP) que evite el colapso y sobredistensión alveolar, con monitorización hemodinámica continua, determinando la mejor compliancia pulmonar e intercambio de gases en cada PEEP establecido.(27)

La estrategia de volúmenes tidales bajos (6 ml/kg de peso predicho) vs tradicionales (12 ml/kg de peso predicho) demostró diferencias significativas en mortalidad (31,0 % frente a 39,8 %,  $P=0,007$ ), y en el número de días libre de ventilación mecánica durante los primeros 28 días después de la aleatorización fue mayor en el grupo de volúmenes bajos (media  $[\pm DE]$ ,  $12 \pm 11$  vs.  $10 \pm 11$ ;  $P=0,007$ ). (34) Junto con la ventilación con Volumen tidal bajo, la limitación de presión meseta (Ppl) es una estrategia de protección pulmonar para limitar la lesión pulmonar inducida por la ventilación (VILI). Una revisión sistemática y un metanálisis encontraron que el uso de  $V_t$

bajo protocolizado y Ppl < 30 cm H<sub>2</sub>O redujo el riesgo de muerte (RR, 0,80; IC del 95 %, 0,66 a 0,98)(35).

En pacientes con SDRA se concluyó que una PEEP más alta se asoció con una reducción absoluta de 5 puntos porcentuales en la tasa de muerte entre los pacientes que tenían peor oxigenación, definida como una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 200 mm Hg o menos.(36)

En casos de hipoxemia refractaria definida como la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de <150 mmHg durante la respiración y FiO<sub>2</sub> de 0.6 a pesar de una PEEP adecuada, se recomienda la utilización de ventilación en posición prona. Esta maniobra mejoró la oxigenación y redujo la mortalidad en ensayos aleatorizados que involucraron pacientes intubados con ARDS con duración de 16 horas por día.(23,37,38). Otras estrategias en casos de hipoxemia es la realización de maniobras de reclutamiento, particularmente en la población obesa, sin mostrar beneficio en la mortalidad.

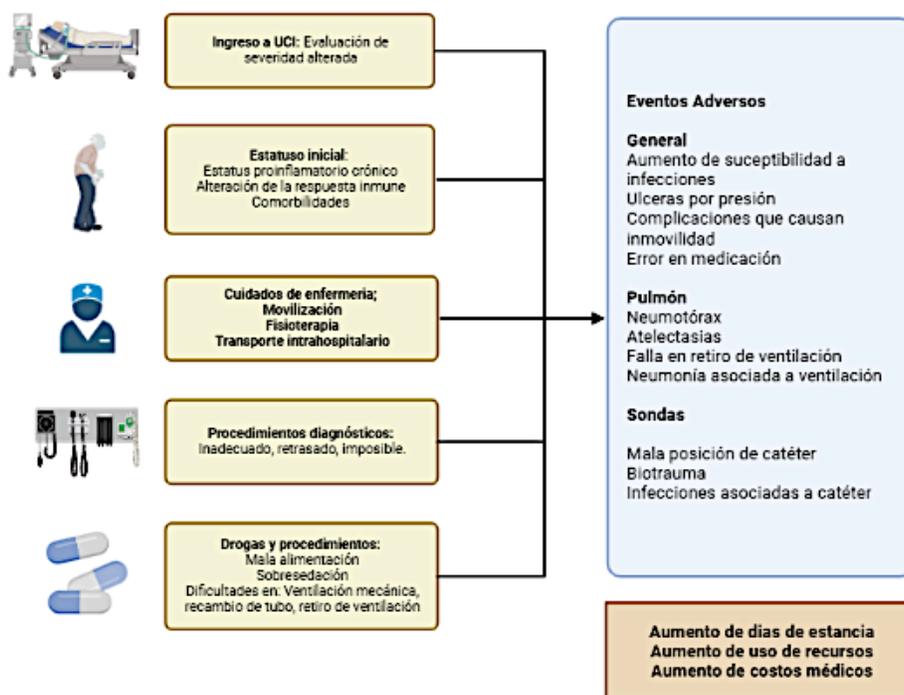
En caso de alteraciones de la oxigenación por alto índice de asincronías ventilación-paciente, una estrategia recomendada en el tratamiento de SDRA por COVID-19 grave es el uso de bloqueadores neuromusculares. Estas recomendaciones se basaron principalmente en las estimaciones combinadas de tres ensayos clínicos con 431 pacientes que mostraron una reducción en la mortalidad a los 90 días(39). Sin embargo, los resultados del ensayo Re-evaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade (ROSE) aleatorizaron a 1006 pacientes con SDRA moderado o grave para recibir una infusión de cisatracurio durante 48 horas o bolos intermitentes de NMBA según fuera necesario, hubo diferencia de mortalidad en -0,3 puntos porcentuales (-6,4 a 5,9) P = 0,9.(40)

La edad es el factor de riesgo más importante de muerte o enfermedad crítica, y el riesgo aumenta con cada década adicional. Las personas con enfermedades crónicas com enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, la inmunosupresión y la obesidad tienen más probabilidades de enfermarse gravemente por Covid-19. (41,42)

## MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN OBESIDAD.

Desde hace varias décadas se ha estudiado la relación directa que existe entre la mortalidad y el incremento del IMC, se ha estimado que el riesgo relativo de muerte por todas las causas incluyendo enfermedades cardiovasculares y cáncer en obesos es de 1,9 y 2,7 veces mayor que el de los pacientes con peso normal para mujeres y hombres, respectivamente. (43)

En terapia intensiva la atención médica particularmente en obesidad extrema, tienen una mayor morbilidad debido a las dificultades técnicas asociadas al cuidado de los pacientes incluido el posicionamiento, el cuidado de la piel, accesos intravasculares, la movilización, el diagnóstico por imágenes y la progresión ventilatoria. (44) Figura 4



En un estudio de cohorte multicéntrico de 2882 pacientes con sepsis y obesidad, la reanimación parenteral fue subóptima con administración de volúmenes por kg significativamente más bajos en los pacientes obesos  $55,0 \pm 40,1$  ml/kg para bajo peso,  $43,2 \pm 33,4$  para IMC normal,  $37,1 \pm 30,8$  para obesos y  $27,7 \pm 22,0$  para muy obesos dosis iniciales inadecuadas de antimicrobianos sin ajuste por peso con esquemas de duración prolongada, ya que se debe tener en cuenta que

el volumen de distribución y el aclaramiento renal en esta población aumentan, añadido a cambios en los niveles de proteínas séricas y el metabolismo hepático. (45,46) Figura 4

La Global BMI Mortality Collaboration, analizó en 2016 los datos de aproximadamente 10,6 millones de adultos en 239 estudios prospectivos en 32 países de Asia, Australia-Nueva Zelanda, Europa y América del Norte, se incluyeron alrededor de 4 millones de personas sin tabaquismo ni enfermedades crónicas con seguimiento de al menos 5 años, encontraron que el hazard ratio (HR) para mortalidad en obesidad grado 1 (IMC 30·0–<35·0 kg/m<sup>2</sup>) fue 1·45 (1·41–1·48), en obesidad grado 2 (35·0–<40·0 kg/m<sup>2</sup>) fue 1·94 (1·87–2·01) y en obesidad grado 3 (40·0–<60·0 kg/m<sup>2</sup>) fue 2·76 (2·60–2·92). Para un IMC superior a 25,0 kg/m<sup>2</sup>, demostrando que la mortalidad por todas las causas aumentó de forma logarítmica lineal con el IMC. (47) Si bien existen otros resultados contradictorios.

Martino et al analizaron mortalidad en un estudio observacional internacional multicéntrico de 8813 pacientes, con OR para muerte de 0,77 (0,62-0,94), pero esta asociación no fue significativa después del ajuste por factores de confusión OR, 0,87 (0,69-1,09). (48)

### **MORTALIDAD EN OBESIDAD CON SDRA Y SDRA SECUNDARIO A COVID-19**

Morris et al en un estudio con 825 pacientes y lesión pulmonar aguda no hubo diferencia de mortalidad en ninguno de los los grupos de IMC alto comparado con los pacientes de peso normal si bien los pacientes con obesidad grave tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada 10,5 días (4,8 a 16,2 días) p<0,001) así como la duración de la ventilación mecánica también fue más prolongado en el grupo de obesidad grave 5,6 días (1,3 a 9,8 días) p 0,01.(49)

En un estudio de casos y controles en pacientes ventilados mecánicamente, la obesidad se asoció con un mayor riesgo de intubación traqueal difícil (15% vs 6%) y estridor post extubación (15% vs 3%) en comparación con pacientes no obesos sin efecto sobre la mortalidad en la UCI (24 % frente a 25 %).(50)

Lemyze y colaboradores realizaron un estudio con los primeros 44 casos que ingresaron en un centro en Francia y encontraron que la obesidad fue la comorbilidad más prevalente mayor tasa de intubación 100 % vs 56 % p < 0,001, con uso mayor de PEEP (15 vs 8 cm H<sub>2</sub>O p < 0,001),

más prono 75% vs 27% en controles;  $p < 0,001$  con destete prolongado de la ventilación mecánica ( $n = 28, 64\%$  vs  $n = 10, 26\%$  en controles;  $p < 0,01$ ) lo que resultó en un recurso más frecuente a la traqueostomía ( $n = 18, 40,9\%$  vs  $n = 2, 9\%$  en controles;  $p = 0,01$ )(51). Un metaanálisis reciente llevado a cabo por Singh y colaboradores mostró que la obesidad presentó mayor riesgo de enfermedad grave con riesgo relativo  $RR=1,52, 1,41-1,63, p<0,001$ , mortalidad  $RR=1,09, (1,02-1,16, p=0,006)$ . (52)

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cual es la mortalidad en pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda secundario a COVID-19 grave con ventilación mecánica invasiva y obesidad?

¿Existe incremento del riesgo de muerte en pacientes obesos con COVID-19 grave?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A la actualidad se reporta una tasa de infecciones por COVID-19 de más de 6 millones, con alto requerimiento de ventilación mecánica y muertes, que previo al desarrollo e introducción de la vacuna contra SARS-CoV-2 llevó al incremento en la demanda de atención a la salud especialmente del médico intensivista y saturación del sistema con agotamiento temprano de los recursos.

Como se ha desarrollado en este trabajo, México es un país con alta prevalencia de obesidad, siendo una de las comorbilidades más frecuentes y que en relación a ARDS por COVID-19 se asocia a peores desenlaces y mayor uso de recursos, sin embargo los resultados a nivel internacional son variables, existen áreas de conocimiento no definido en diferentes ensayos clínicos como factor asociado a mortalidad.

## JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Medicina Crítica de la unidad “Mario Shapiro” del Centro Médico ABC no contamos con estadísticas respecto a la mortalidad en la población con obesidad en el contexto de SDRA por COVID-19.

Este estudio se sustenta para fines descriptivos así como para realizar la descripción demográfica de la población general atendida durante la pandemia, descripción de la prevalencia a la obesidad, la identificación y caracterización de las diferencias presentes en esta población que puedan impactar en los resultados, así como determinar la mortalidad asociada.

Los resultados de este estudio permitirán sentar las bases de conocimiento necesarios para la proyección de estudios prospectivos posteriores.

## **OBJETIVOS**

### **PRIMARIO**

- Determinar la mortalidad en pacientes adultos con insuficiencia respiratoria aguda secundario a COVID-19 grave y su asociación a mortalidad.

### **SECUNDARIO**

- Determinar días de ventilación mecánica invasiva en pacientes adultos con insuficiencia respiratoria aguda secundario a COVID-19 grave.
- Determinar días de estancia en UCI en pacientes adultos con insuficiencia respiratoria aguda secundario a COVID-19 grave.
- Determinar días de estancia intrahospitalaria en pacientes adultos con insuficiencia respiratoria aguda secundario a COVID-19 grave.
- Caracterizar los parámetros de ventilación en pacientes con SDRA por COVID-19.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Diseño del estudio:

Estudio observacional de cohorte, retrospectivo, descriptivo.

Universo de trabajo:

Pacientes con SDRA secundario a COVID-19 grave que requirieron ventilación mecánica invasiva en una Unidad Cuidados Intensivos en México.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se realizará con paquete estadístico SPSS.

Se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencias central y dispersión de datos de acuerdo a normalidad establecida por pruebas de normalidad con Kolmogorov-Smirnov a cada una de las variables.

Las variables de distribución normal se resumieron con media y desviación estándar.

Las variables de libre distribución en mediana y rango intercuartil, las variables cualitativas se reportaron en porcentajes.

La comparación de variables cualitativas se realizó mediante Prueba de  $\chi^2$ , las cuantitativas paramétricas t de student, para las no paramétricas U de Mann-Whitney.

Se realizó regresión logística binaria para estimar la razón de probabilidad de variables independientes asociadas a mortalidad.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave en ventilación mecánica invasiva.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave con oxígeno suplementario por dispositivos de bajo flujo.
- Pacientes con diagnóstico de COVID -19 grave en ventilación mecánica no invasiva y dispositivos de alto flujo.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes con datos incompletos para completar la recolección de datos de los expedientes clínicos.

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se recabaron de los expedientes de todos los pacientes que ingresaron al servicio de medicina crítica en la terapia respiratoria del Centro Médico ABC, durante el periodo 6 meses: Marzo a Diciembre de 2020, en total se analizaron los expedientes de 210 pacientes.

El peso corporal y la altura del paciente se midieron en el momento del ingreso en la UCI, los pacientes con un IMC mayor o igual a  $30 \text{ kg/m}^2$  fueron definidos con obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes obesos y no obesos consecutivos hospitalizados durante el período indicado.

Los datos de los pacientes fueron registrados por residentes de la UCI e incluyeron características sociodemográficas, comorbilidades, variables de laboratorio, escalas de severidad y parámetros de ventilación al día 1, 3 y 7.

## VARIABLES DE INTERÉS

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Categoría</b>	<b>Unidad de Medición</b>
<b>Demográfica</b>			
<b>Edad</b>	Tiempo de vida que ha vivido un individuo desde su nacimiento	Cuantitativa continua	Años
<b>Peso</b>	Fuerza con la que la tierra atrae a un cuerpo por acción de la gravedad	Cuantitativa continua	Kilogramos
<b>Talla</b>	Altura de un individuo	Cuantitativa continua	Metros
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que diferencia a un individuo de hombre y mujer	Cualitativa nominal	Masculino/femenino
<b>IMC</b>	Relación entre peso y altura de un individuo	Cuantitativa continua	Kilogramos/Metro al cuadrado
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Condición patológica la cual se caracteriza por una tensión arterial sostenida mayor de 140/90mmHg.	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	Condición patológica caracterizada por aumento de cifras de glucosa en sangre.	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Cirrosis hepática</b>	Condición patológica caracterizada por cicatrización crónica del hígado asociado a disfunción	Cualitativa nominal	Si/No
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Cáncer</b>	Crecimiento anormal celular causado por una mutación	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Tabaquismo</b>	Habito de consumo de tabaco	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Insuficiencia Cardíaca</b>	Condición en la cual el corazón no puede garantizar el aporte de oxígeno a los tejidos	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Cardiopatía isquémica</b>	Condición patológica caracterizada por disfunción vascular coronaria con limitación de flujo sanguíneo miocárdico.	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Enfermedad renal crónica</b>	Disfunción de función renal con TFG menor de 60ml, asociado a marcadores de daño renal por más de tres meses	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Enfermedad</b>	Condición patológica caracterizada por	Cualitativa nominal	Si/No

<b>vascular cerebral</b>	disfunción vascular con limitación de flujo sanguíneo en tejido cerebral		
<b>Hipotiroidismo</b>	Condición patológica caracterizada por disfunción tiroidea y disminución de hormonas tiroideas a nivel sanguíneo	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Ventilación Mecánica prolongada</b>	Ventilación mecánica por más de 14 días	Cualitativa nominal	Si/No

<b>Variable Independiente</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Categoría</b>	<b>Unidad de Medición</b>
<b>SAPS II</b>	Escala de gravedad de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Numérico
<b>APACHE II</b>	Escala de gravedad de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Numérico
<b>SOFA</b>	Escala de gravedad de la enfermedad	Cuantitativa nominal	Numérico
<b>SAPS II</b>	Escala de gravedad de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Numérico
<b>APACHE II</b>	Escala de gravedad de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Numérico
<b>Leucocitos</b>	Células del sistema inmune innato con actividad fagocitaria	Cuantitativa continua	Leucocitos por microlitro
<b>Linfocitos</b>	Células del sistema inmune encargadas de respuesta inmune adaptativa	Cuantitativa continua	Linfocitos por microlitro
<b>PCR</b>	Reactante inflamatorio de fase aguda	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>IL-6</b>	Interleucina pro inflamatoria	Cuantitativa continua	pg/dL
<b>Ferritina</b>	Proteína transportadora y almacenadora de hierro, asociada a fase aguda de inflamación	Cuantitativa continua	ng/mL
<b>Dímero D</b>	Producto de degradación de fibrinólisis	Cuantitativa continua	ng/mL
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	Relación entre la presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno.	Cuantitativa continua	mmHg
<b>Volumen tidal</b>	Volumen otorgado por el ventilador mecánico en cada respiración	Cuantitativa continua	mL/Kg
<b>Presión meseta</b>	Presión de la vía aérea durante una pausa de tres segundos en pacientes con ventilación mecánica invasiva	Cuantitativa continua	cmH <sub>2</sub> O
<b>Presión de conducción</b>	Presión necesaria para generar cambio de volumen en el ventilador, resulta de la resta de la presión meseta menos PEEP	Cuantitativa continua	cmH <sub>2</sub> O

<b>PEEP total</b>	Presión positiva al final de la espiración total	Cuantitativa continua	cmH2O
<b>Bloqueo neuromuscular</b>	Infusión de bloqueador neuromuscular	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Esteroide</b>	Fármaco con actividad esteroidea	Cualitativa nominal	Si/No

<b>Variable Dependiente</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Categoría</b>	<b>Unidad de Medición</b>
<b>Muerte</b>	Ausencia de signos vitales y pérdida de la vida	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Estancia en unidad de cuidados intensivos</b>	Tiempo de internamiento en unidad de cuidados intensivos	Cualitativa discreta	Días
<b>Estancia intrahospitalaria</b>	Tiempo de internamiento intrahospitalario	Cuantitativa discreta	Días
<b>PaO2/FiO2</b>	Relación entre la presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno.	Cuantitativa continua	mmHg
<b>Posición prono</b>	Maniobra de reclutamiento pasivo que consiste en colocar en posición prono al paciente	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Ventilación Mecánica prolongada</b>	Ventilación mecánica por más de 14 días	Cualitativa nominal	Si/No

## **RECURSOS**

### **Recursos humanos:**

Investigador principal: creación de base de datos, recolección de datos, revisión de expedientes y análisis de resultados.

Asesor metodológico: Asesoría de análisis estadístico e interpretación de resultados.

### **Recursos materiales:**

Este protocolo se llevará a cabo dentro de las instalaciones del servicio de Medicina Crítica en el área de Terapia Respiratoria COVID-19 en el Centro Médico ABC.

Acceso a los expedientes clínicos físicos y electrónicos en el sistema TIMSA.

El registro de los datos y el análisis de los resultados se realizaron en equipo de cómputo propiedad de los investigadores con software Excel y SPSS.

### **Recursos científicos:**

Acceso a diversas bases de datos: PubMed, UpToDate, Science direct, biblioteca Cochrane, OMS, Conacyt.

Acceso a artículos científicos de revistas indexadas: CHEST, Critical Care, Intensive Care Medicine, Nature, New England Journal of Medicine (NEJM), Lancet, JAMA, International Journal of Obesity.

Acceso a guías de práctica clínica de sociedades de medicina crítica e infectología.

### **Recursos financieros.**

La realización de este protocolo no requiere recursos financieros extraordinarios.

## RESULTADOS

El resultado primario fue la mortalidad en la UCI, de los 210 pacientes incluidos en el estudio, fallecieron el 22.4% (n=47), el 71.2% fueron del sexo masculino, la media de edad fue de 60 ±12.70 (26-89), las comorbilidades crónicas más frecuentes fueron hipertensión arterial 51% (n=107) y diabetes mellitus 26.7% (n=56).

Los días de ventilación mecánica tuvieron una mediana de 11 (8-18), días de estancia en UCI mediana de 16 (11-24), días de estancia hospitalaria mediana de 21 (16-29).

La mortalidad en pacientes con obesidad (IMC >30) fue del 12,32% (n=9) frente al 27.7% (n=38) en pacientes sin obesidad (IMC <30), ambos grupos no presentaron diferencias significativas en las escalas pronósticas y reactantes de fase aguda al ingreso: APACHE II de 12 (8-20.5) vs 12 (7.5-18) p= 0.189, SAPS II de 30 (22-48) vs 27 (23-36.5) p= 0.234, SOFA 27 de 6 (3-9) vs 7 (3-9) p=0.784, PCR de 13.59 (6.94-24.5) vs 17.72 (8.21-26.80) p= 0.163 e IL-6 de 170 (33.50-335.60) vs 175 (79.30-309) p=0.443 en pacientes no obesos contra obesos respectivamente.

Durante la ventilación mecánica se mantuvieron metas de protección pulmonar en términos de volumen tidal, presión de conducción, presión meseta, con diferencia significativa en la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> el día 1 = 137.5 (92,57-216) vs 202 (112,5- 269,7) p=0.006 y el día 7 con 196,5 (142-256,7) vs 231 (173-298) p= 0.005, en los pacientes obesos el 61.6% (n=45) requirieron posición prono vs 35.7% (n=49) de los no obesos con una Chi<sup>2</sup> de 12.89 estadísticamente significativa, solo el 24.6% (n=18) de los obesos requirió ventilación prolongada comparado con un 37.9% (n=52) de los no obesos con una Chi<sup>2</sup>=3.79.

La obesidad no se asoció a mayor mortalidad odds ratio (OR) 0.36 (0.16-0.80) después del ajuste por edad, genero, escalas de gravedad, posición prono y ventilación prolongada el odds ratio ajustado fue de OR= 0.56 (0.36-0.84).

Tablas 1-6.

Tabla 1. Características demográficas de la población general.

<b>Características</b>	
<b>Edad</b> <sup>a</sup>	60 ± 12.78 (26-89)
<b>Género masculino</b> <sup>b</sup>	77.1% (n=162)
<b>Talla</b> <sup>c</sup>	1.7 (1.63-1.75)
<b>Peso</b> <sup>c</sup>	82 (75-93)
<b>Índice de masa corporal IMC</b> <sup>c</sup>	28 (25.9-32.91)
<b>&lt;30</b> <sup>b</sup>	65.24 % (n=137)
<b>&gt;30</b> <sup>b</sup>	34.76% (n=73)
<b>COMORBILIDADES</b>	
<b>Hipertensión arterial sistémica</b> <sup>b</sup>	51% ( n=107)
<b>Diabetes mellitus</b> <sup>b</sup>	26.7% (n=56)
<b>Alcoholismo</b> <sup>b</sup>	17.1% (n=36)
<b>Tabaquismo</b> <sup>b</sup>	25.7% (n=54)
<b>Cáncer</b> <sup>b</sup>	8.6% (n=18)
<b>Insuficiencia cardíaca</b> <sup>b</sup>	2.4% (n=5)
<b>EPOC</b> <sup>b</sup>	3.8% (n=8)
<b>Cirrosis hepática</b> <sup>b</sup>	1.4% (n=3)
<b>Enfermedad renal crónica</b> <sup>b</sup>	4.3% (n=9)
<b>Hipotiroidismo</b> <sup>b</sup>	7.6% (n=16)
<b>Enfermedad vascular cerebral</b> <sup>b</sup>	1% (n=2)
<b>Cardiopatía isquémica</b> <sup>b</sup>	4.8% (n=10)
<b>ESCALAS DE GRAVEDAD</b>	
<b>APACHE II</b> <sup>c</sup>	12 (8-19)
<b>SAPS II</b> <sup>c</sup>	28 (22-43)
<b>SOFA</b> <sup>c</sup>	6 (3-9)

<sup>a</sup> Media y desviación estándar IC al 95%

<sup>b</sup> Variables categóricas % (n)

<sup>c</sup> Mediana con percentil 25 y 75

Tabla 2. Características demográficas en los pacientes con y sin obesidad.

Características	IMC <30	IMC >30	Valor
<b>EDAD<sup>a</sup></b>	62.5 ± 12.49 (26-	55 ± 11.72 (30-75)	<b>0.000 *</b>
<b>GENERO MASCULINO<sup>b</sup></b>	80.29% (n=110)	71.23 (n=52)	2.210
<b>TALLA<sup>c</sup></b>	1.70 (1.65-1.75)	1.70 (1.60-1.75)	0.262
<b>PESO<sup>c</sup></b>	77 (70-84.5)	100 (89-110)	<b>0.000 *</b>
<b>COMORBILIDADES</b>			
<b>Hipertensión arterial sistémica<sup>b</sup></b>	47.4% ( n=65)	57.5% ( n=42)	1.940
<b>Diabetes mellitus<sup>b</sup></b>	26.2% (n=36)	27.3% (n=20)	0.310
<b>Alcoholismo<sup>b</sup></b>	19.7% (n=27)	12.3% (n=9)	1.820
<b>Tabaquismo<sup>b</sup></b>	26.2% (n=36)	24.6% (n=18)	0.565
<b>Cáncer<sup>b</sup></b>	10.2% (n=14)	5.47% (n=4)	1.360
<b>Insuficiencia cardíaca<sup>b</sup></b>	2.73% (n=3)	2.18% (n=2)	0.062
<b>EPOC<sup>b</sup></b>	2.91% (n=4)	2.91% (n=4)	0.852
<b>Cirrosis hepática<sup>b</sup></b>	2.18% (n=3)	0% (n=0)	1.620
<b>Enfermedad renal crónica<sup>b</sup></b>	4.3% (n=6)	4.1% (n=3)	0.008
<b>Hipotiroidismo<sup>b</sup></b>	6.5% (n=9)	9.5% (n=7)	0.617
<b>Enfermedad vascular cerebral<sup>b</sup></b>	1.45% (n=2)	0% (n=0)	1.076
<b>Cardiopatía isquémica<sup>b</sup></b>	6.56% (n=9)	1.36% (n=1)	2.830
<b>ESCALAS DE GRAVEDAD</b>			
<b>APACHE II<sup>c</sup></b>	12 (8-20.5)	12 (7.5-18)	0.189
<b>SAPS II<sup>c</sup></b>	30 (22-48)	27 (23-36.5)	0.234
<b>SOFA<sup>c</sup></b>	6 (3-9)	7 (3-9)	0.784

\*Estadísticamente significativo con p <0.05

\*\* Estadísticamente significativo X<sup>2</sup>

<sup>a</sup> Media y desviación estándar IC al 95%

<sup>b</sup> Variables categóricas % (n)

<sup>c</sup> Mediana percentil 25 y 75

Tabla 3. Parámetros de laboratorio en los pacientes con y sin obesidad.

Parámetro	IMC <30	IMC >30	p
<b>LEUCOCITOS</b>			
DIA 1	10.80 (7.90-13.75)	11.50 (8.00-15.75)	0.149
DIA 3	8.10 (6.40-10.90)	9.20 (6.45-12.50)	0.128
DIA 7	9.40 (7.55-11.10)	10.00 (7.70-12.15)	0.440
<b>LINFOCITOS</b>			
DIA 1	0.65 (0.40-1.00)	0.80 (0.50-1.16)	0.069
DIA 3	<b>0.52 (0.31-0.78)</b>	<b>0.65 (0.42-1.04)</b>	<b>0.015*</b>
DIA 7	<b>9.4 (7.55-11.10)</b>	<b>10.00 (7.70-12.15)</b>	<b>0.018*</b>
<b>MARCADORES INFLAMATORIOS</b>			
<b>PCR</b>			
DIA 1	13.59 (6.94-24.5)	17.72 (8.21-26.80)	0.163
DIA 3	6.49 (3.53-11.89)	6.93 (3.21-13.47)	0.694
DIA 7	<b>1.10 (0.78-2.98)</b>	<b>1.03 (0.48-1.93)</b>	<b>0.038*</b>
<b>IL-6</b>			
DIA 1	170 (33.50-335.60)	175 (79.30-309)	0.443
DIA 3	85 (80.50-88.45)	85 (85-128.25)	0.218
DIA 7	106.50 (106.50-106.50)	106.50 (106.50-106.50)	0.499
<b>FERRITINA</b>			
DIA 1	<b>1597 (1070.5-2631.50)</b>	<b>1292 (726.50-1949)</b>	<b>0.039*</b>
DIA 3	1523 (1498-1967)	1523 (1231-1523)	0.070
DIA 7	1357 (1357-1357)	1357 (1357-1357)	0.043*
<b>DÍMERO D</b>			
DIA 1	1087 (762-2008.50)	1209 (763.50-1942.50)	0.750
DIA 3	1327 (994-2239.5)	1327 (1006.50-1825)	0.484
DIA 7	1197 (1168-1551)	1197 (811-1431.50)	0.198

\*Estadísticamente significativo con  $p < 0.05$

\*\* Estadísticamente significativo  $X^2$

<sup>a</sup> Media y desviación estándar IC al 95%

<sup>b</sup> Variables categóricas % (n)

<sup>c</sup> Mediana percentil 25 y 75

Tabla 3. Parámetros de laboratorio en los pacientes con y sin obesidad.

Parámetros de ventilación	IMC <30	IMC >30	Valor de p
<b>PaO2 / FiO2</b>			
Día 1 <sup>a</sup>	202 (112.5-269.7)	137.5 (92.57-216)	<b>0.006 *</b>
Día 3 <sup>a</sup>	231 (173-298)	196.5 (142-256.7)	<b>0.005 *</b>
Día 7 <sup>a</sup>	197 (166.7-225.7)	189 (118.2-247.7)	0.429
<b>VOLUMEN TIDAL (mL/Kg PREDICHO)</b>			
Día 1 <sup>a</sup>	6.51 (6.03-7.01)	6.78 (6.5-7.17)	<b>0.003 *</b>
Día 3 <sup>a</sup>	6.8 (6.28-7.24)	6.8 (6.69-7.22)	<b>0.041 *</b>
Día 7 <sup>a</sup>	7.24 (6.9-7.72)	7.24 (6.76-7.7)	0.982
<b>PRESIÓN MESETA</b>			
Día 1 <sup>a</sup>	25 (23-27)	26 (25-27)	<b>0.042 *</b>
Día 3 <sup>a</sup>	25 (23-26)	26 (25-27)	0.006
Día 7 <sup>a</sup>	24 (23-25)	24 (22-25)	0.810
<b>PRESIÓN DE CONDUCCIÓN</b>			
Día 1 <sup>a</sup>	12 (11-14)	13 (11-15)	0.148
Día 3 <sup>a</sup>	12 (11-14)	12 (11-14)	0.331
Día 7 <sup>a</sup>	12 (12-13)	12 (11-12)	<b>0.046 *</b>
<b>PEEP TOTAL</b>			
Día 1 <sup>a</sup>	13 (10-14)	13 (12-14)	0.207
Día 3 <sup>a</sup>	12 (10-14)	12.5 (12-15)	<b>0.046 *</b>
Día 7 <sup>a</sup>	11 (10-12)	12 (10-12.25)	<b>0.040 *</b>

<sup>a</sup> Mediana percentil 25 y 75

<sup>b</sup> Variables categóricas % (n)

\*Comparación entre grupos para variables no paramétricas U de Mann-Whitney

\*Estadísticamente significativo con p <0.05

\*\* Estadísticamente significativo  $\chi^2$

Tabla 4. Resultados de ventilación los pacientes con y sin obesidad.

Ventilación	IMC <30	IMC >30	Valor de p
<b>POSICIÓN PRONO</b>	35.7 (n=49)	61.6% (45)	<b>12.89 **</b>
<b>BLOQUEO NEUROMUSCULAR <sup>b</sup></b>	72.9% (100)	83.5% (61)	2.97
<b>ESTEROIDE <sup>b</sup></b>	80.29% (110)	75.34% (55)	0.69
<b>VENTILACIÓN PROLONGADA <sup>b</sup></b>	37.9% (52)	24.6% (18)	3.79

Tabla 5. Resultados en la población general

Objetivos	Días
Días de ventilación mecánica <sup>c</sup>	11 (8-18)
Días de estancia en UCI <sup>c</sup>	16 (11-24)
Días de estancia hospitalaria <sup>c</sup>	21 (16-29)
Mortalidad <sup>b</sup>	22.4% (47)

Tabla 6. Resultados en los pacientes con y sin obesidad.

Objetivos	<30 kg/m2	>30 kg/m2	Valor
Días de ventilación mecánica <sup>c</sup>	11(8-20)	11 (9-14.5)	0.864
DIAS EN UCI <sup>c</sup>	16 (10-27.5)	16 (12-21.5)	0.949
DIAS EN HOSPITALIZACION <sup>c</sup>	20 (15.5-31)	23 (17-27.5)	0.502
MUERTE <sup>b</sup>	27.7% (n=38)	12.32% (n=9)	<b>6.509 **</b>

<sup>a</sup> Mediana percentil 25 y 75

<sup>b</sup> Variables categóricas % (n)

\*Comparación entre grupos para variables no paramétricas U de Mann-Whitney

\*Estadísticamente significativo con p <0.05

\*\* Estadísticamente significativo X<sup>2</sup>

## DISCUSIÓN

La mortalidad general en pacientes COVID-19 con ventilación mecánica invasiva resalta por debajo de la media poblacional en nuestro país ya que fue de 22.4% vs 73.7%.(53).

Los resultados primarios arrojaron diferencia en la mortalidad comparada entre la población obesa vs no obesa y el factor de riesgo de obesidad persistió con relación protectora aún después de ajustar por variables que impactan en mortalidad de forma independiente OR= 0.56 (0.36-0.84).

Existen revisiones y metaanálisis que han descrito menor mortalidad en esta población, fenómeno conocido como la paradoja del obeso especialmente en condiciones de enfermedad crítica, ya sea de origen cardiovascular, choque, sepsis, SDRA y en nuestra población con COVID-19 grave no fue la excepción. (54) Se han propuesto como mecanismo para esta paradoja múltiples teorías sin ser dilucidadas hasta el momento de este estudio, desde la metodología estadística hasta la clasificación errónea de pacientes con IMC alto, sin tener incremento de la adiposidad en relación a la talla, lo que condicionaría la dilución de la mortalidad en la población realmente obesa(55) que en nuestro estudio no se descarta por el método de clasificación utilizado: kg/m<sup>2</sup> sin realizar mediciones antropométricas y de imagen para valorar cantidad de grasa corporal y distribución, las cuales son las que condicionan el riesgo mayor de comorbilidades (2),

Los perfiles de inflamación en nuestro estudio arrojaron diferencia significativa respecto a los niveles de ferritina al día 1 y PCR al día 7, con tendencia más alta en los pacientes no obesos, cuando en la literatura se describe que tienen una respuesta inflamatoria crónica en obesidad, si bien, en agudo condiciona alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa. Se ha descrito un patrón inmunomodulador de citocinas, con diferencia en IL6, IL-8 en pacientes obesos sobrevivientes comparado con individuos sobrevivientes de peso normal, en donde relacionan que las condiciones proinflamatorias subyacentes podrían estar involucradas en hacer que los pacientes obesos sean menos propensos a desarrollar respuestas inflamatorias exageradas.

Se encuentra descrito un cambio fenotípico en la respuesta innata que implica acumulación acentuada de macrófagos tipo M2 y sugiere una respuesta adaptativa al microambiente de la enfermedad grave. Funcionalmente, el tejido adiposo de los pacientes en estado crítico desarrolla una mayor capacidad para almacenar glucosa y triglicéridos. (56,57)

Llama la atención que al día 7 los pacientes obesos presentaron una cifra de linfocitos mayor es decir una recuperación celular más temprana frente a los no obesos que fue significativa. Esta mayor “reserva” implica mayor capacidad para afrontar el estrés catabólico y el tratamiento más agresivo en esta población como causa de este efecto protector en ARDS así como mayor capacidad para tolerar la pérdida de peso asociada con la enfermedad crítica respecto a los los pacientes con un peso inicial normal.(58)

Otro factor importante que posiblemente explique la disminución inesperada de la mortalidad es que especialmente para los pacientes extremadamente obesos, los umbrales de ingreso en la UCI probablemente sean más bajos que para los pacientes con un peso saludable, en nuestra población los pacientes con IMC de más de 30% recibieron más episodios de ventilación en posición prono maniobra que ha demostrado impacto en mortalidad y días de ventilación mecánica.(23,59)

## **CONCLUSIÓN**

En nuestra población, los pacientes obesos con insuficiencia respiratoria aguda tuvieron mayor gravedad de acuerdo a la escala de Berlín sin embargo no tuvieron mayor mortalidad a diferencia de lo reportado en la literatura, así como tuvo menor prevalencia de ventilación prolongada respecto al grupo de los no obesos sin poder determinar las causas en este estudio, por lo que se requieren estudios prospectivos para determinar los factores que se asocian a la mortalidad/morbilidad en pacientes obesos críticamente enfermos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salud OM de la. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: An update. *Circulation*. 2012;126(10):1301–13.
3. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Bixby H, Zhou B, Stevens GA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–42.
4. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008;32(9):1431–7.
5. González Block MA, Figueroa-Lara A, Ávila Burgos L, Balandrán-Duarte DA, Aracena-Genao B, Cahuana-Hurtado L, et al. Retos a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2017. *Salud Publica Mex*. 2017;59(2):126–7.
6. Sakr Y, Alhussami I, Nanchal R, Wunderink RG, Pellis T, Wittebole X, et al. Being overweight is associated with greater survival in ICU patients: Results from the intensive care over nations audit. *Crit Care Med*. 2015;43(12):2623–32.
7. de Jong A, Verzilli D, Sebbane M, Monnin M, Belafia F, Cisse M, et al. Medical Versus Surgical ICU Obese Patient Outcome: A Propensity-Matched Analysis to Resolve Clinical Trial Controversies. *Crit Care Med*. 2018;46(4):E294–301.
8. Zhou D, Wang C, Lin Q, Li T. The obesity paradox for survivors of critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. 2022;1–5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04074-1>
9. Hanley B et al. A review of metabolic programming, imprinting and epigenetics S1. *Br J Nutr*. 2017;Suppl 1:S1–25.
10. Lin X, Lim IY, Wu Y, Teh AL, Chen L, Aris IM, et al. Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome. *BMC Med*. 2017;15(1):1–18.
11. Péneau S, González-Carrascosa R, Gusto G, Goxe D, Lantieri O, Fezeu L, et al. Age at

- adiposity rebound: Determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. *Int J Obes*. 2016;40(7):1150–6.
12. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* [Internet]. 2013;37(8):1036–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2012.177>
  13. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJJ, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3.
  14. Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, Umali E, Swinburn BA. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Health Organ*. 2015;93(7):446–56.
  15. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254–66.
  16. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell* [Internet]. 2014;156(1–2):20–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
  17. Shulman GI. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1131–41.
  18. Serrano PE, Khuder SA, Fath JJ. Obesity as a Risk Factor for Nosocomial Infections in Trauma Patients. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2010;211(1):61–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.002>
  19. Waisbren E, Rosen H, Bader AM, Lipsitz SR, Rogers SO, Eriksson E. Percent Body Fat and Prediction of Surgical Site Infection. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2010;210(4):381–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.004>
  20. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–14.
  21. Bassi M, Furuya WI, Zoccal DB, Menani J V., Colombari E, Hall JE, et al. Control of respiratory and cardiovascular functions by leptin. *Life Sci* [Internet]. 2015;125:25–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.01.019>
  22. Jones RL, Nzekwu MMU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*

- [Internet]. 2006;130(3):827–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.3.827>
23. Jong A De, Wrigge H, Hedenstierna G, Gattinoni L, Chiumello D. How to ventilate obese patients in the ICU. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(12):2423–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06286-x>
  24. Rivas E, Arismendi E, Agustí A, Sanchez M, Delgado S, Gistau C, et al. Ventilation/perfusion distribution abnormalities in morbidly obese subjects before and after bariatric surgery. *Chest*. 2015;147(4):1127–34.
  25. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
  26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239–42.
  27. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451–60.
  28. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* (80- ). 2020;368(6490):473–4.
  29. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan S V., Patel SS, Bussel JB, Mostyka M, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol* [Internet]. 2020;33(11):2156–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-00661-1>
  30. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(6):1099–102. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
  31. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526–33.

32. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(3):730–6.
33. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath WJ, Bauer T, Geiseler J, et al. Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19. *Respiration.* 2020;99(6):521–41.
34. Roy G Brower, Michael A Matthay, Alan Morris, David Schoenfeld, B Taylor Thompson AW. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301–8.
35. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, et al. Low tidal volume versus non–volume-limited strategies for patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:S271–9.
36. Briel M, Meade M, Mercat A. Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury. *JAMA J Am Med Assoc.* 2010;303(9):865–73.
37. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159–68.
38. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2385–96.
39. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care [Internet].* 2013;17(2):R43. Available from: <http://ccforum.com/content/17/2/R43>
40. Moss M, Huang DT, Brower RG et al; Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;380(21):1997–2008.

41. Gold JAW, Rossen LM, Ahmad FB, Sutton P, Li Z, Salvatore PP, et al. Race, Ethnicity, and Age Trends in Persons Who Died from COVID-19 — United States, May–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(42):1517–21.
42. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Morton CE, Curtis HJ, et al. Europe PMC Funders Group OpenSAFELY : factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature.* 2021;584(7821):430–6.
43. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1097–105.
44. Pépin JL, Timsit JF, Tamisier R, Borel JC, Lévy P, Jaber S. Prevention and care of respiratory failure in obese patients. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):407–18.
45. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, Bouchama A, Khedr MK, et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: An international multicenter cohort study. *Crit Care.* 2013;17(2):1–13.
46. Charani E, Gharbi M, Frost G, Drumright L, Holmes A. Antimicrobial therapy in obesity: A multicentre cross-sectional study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(10):2906–12.
47. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388(10046):776–86.
48. Martino JL, Stapleton RD, Wang M, Day AG, Cahill NE, Dixon AE, et al. Extreme obesity and outcomes in critically ill patients. *Chest [Internet].* 2011;140(5):1198–206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-3023>
49. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: A population-based study. *Diabet Med.* 2005;22(6):749–55.
50. Frat JP, Gissot V, Ragot S, Desachy A, Runge I, Lebert C, et al. Impact of obesity in mechanically ventilated patients: A prospective study. *Intensive Care Med.* 2008;34(11):1991–8.
51. Pauquet P, Orfi A, Komorowski M, Mallat J. Implications of Obesity for the Management of

- Severe Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. 2020;761–7.
52. Singh R, Rathore SS, Khan H, Karale S, Chawla Y, Iqbal K, et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(June):1–18.
  53. Ñamendys-Silva SA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(11):2086–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06256-3>
  54. Karampela I, Chrysanthopoulou E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Is There an Obesity Paradox in Critical Illness? Epidemiologic and Metabolic Considerations. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):231–44.
  55. Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019;45(6):757–69. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05594-1>
  56. Stapleton RD, Dixon AE, Parsons PE, Ware LB, Suratt BT. The association between BMI and plasma cytokine levels in patients with acute lung injury. *Chest* [Internet]. 2010;138(3):568–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0014>
  57. Marques MB, Langouche L. Endocrine, metabolic, and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness. *Crit Care Med*. 2013;41(1):317–25.
  58. Murch O, Collin M, Hinds CJ, Thiemermann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):13–24.
  59. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS With Prone Positioning. *Chest*. 2017;151(1):215–24.