



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



TÍTULO

COMPARACIÓN EN LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CITOCINAS PRO
INFLAMATORIA ENTRE OBESOS Y NO OBESOS EN PACIENTES CRÍTICOS CON
SARS-COV2.

TESIS

QUE PRESENTA

URBIETA SERRANO ALONSO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA CRÍTICA

ASESOR PRINCIPAL

M.C. LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO

ASESOR ASOCIADO

DR SALVADOR CALLEJA ALARCÓN

DR. CONSTANTINO III ROBERTO LÓPEZ MACÍAS

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 02 de noviembre de 2021**

M.C. Luis Alejandro Sanchez Hurtado

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **COMPARACIÓN EN LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CITOCINAS PRO INFLAMATORIA ENTRE OBESOS Y NO OBESOS EN PACIENTES CRÍTICOS CON SARS-COV2**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3601-208

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

RESUMEN

TÍTULO: Comparación en la concentración sérica de citocinas pro inflamatoria entre obesos y no obesos en pacientes críticos con SARS-CoV2. **OBJETIVO:** Comparar la concentración sérica de citocinas pro inflamatoria entre obesos y no obesos en pacientes críticos con SARS-CoV2. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 y estado crítico con ventilación mecánica, a los cuales se les realizó determinación citocinas pro-inflamatorias al ingreso a la unidad cuidados intensivos COVID(UCI-COVID). Se registraron días de estancia, comorbilidades, peso registrado al ingreso y se clasificó de acuerdo al índice de masa corporal con un punto de corte de 30 o más para obesos y < 30 para no obesos, se registraron laboratorios generales de ingreso y se evaluó finalmente la condición de egreso de terapia intensiva donde concluye el seguimiento del paciente.

INTRODUCCIÓN

Marco teórico

El virus Coronavirus tipo 2 causante del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda SARS-CoV-2, es el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) el cual es virus de material genético tipo RNA que pertenece a la familia de los Coronaviridae y al orden de los Nidovirales (1, 2).

Los coronavirus, están ampliamente distribuidos entre los humanos y afecta a otras especies animales, como mamíferos y aves, lo que permite que pueda haber infecciones cruzadas entre especies, causando diferentes manifestaciones clínicas, con diferentes espectros de severidad como enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y alteraciones neurológicas. (1, 2). Algunos de estos virus, han causado brotes con altas tasas de mortalidad en diferentes partes del mundo, como es el caso del SARS-CoV en China en los años 2002 y 2003, y el MERS (Síndrome Respiratorio del Medio Este) en Oriente Medio (2).

A nivel mundial, se reportaron hasta la primera quincena de mayo del 2021, un total de 164 423 903 casos acumulados, con un total de 3 408 431 muertes por SARS CoV2 (5,7).

En México se identificó el primer caso el 28 de febrero del 2020 y no es sino hasta el 30 de marzo del mismo año, que el gobierno de este país, declara como emergencia sanitaria la epidemia de enfermedad generada por el virus SARS-CoV2 (COVID-19), la cual se mantiene vigente hasta la fecha (6).

De acuerdo con las cifras de la Secretaría de Salud de México, al 18 de mayo de 2021, se han reportado 239 millones de casos positivos para SARS-CoV2, de los cuales, cerca de 2 millones (1 910 000) son personas recuperadas y 221 000 personas han muerto por esta enfermedad (7-8).

En cuanto a las características clínicas la infección por SARS-CoV-2 el 80-95% pueden cursar desde asintomáticos a cuadros leves o moderados y solo un segmento de 5-7% representan el grupo de pacientes con la manifestación más severa como es la enfermedad grave y el estado crítico. Los pacientes en estado crítico clínicamente son aquellos que presentan dificultad respiratoria, estado de choque, disfunción o falla orgánica adicional a la pulmonar (11). Este grupo de pacientes con insuficiencia respiratoria progresiva, evolucionaron a la condición conocida como Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), la cual se caracteriza por un inicio súbito, infiltrados pulmonares bilaterales nuevos o de reciente inicio, hipoxemia grave y edema pulmonar que no se explica por falla cardíaca o sobrecarga hídrica (12).

Para fines epidemiológicos se ha propuesto que un caso de COVID-19 grave en el adulto se define como la presencia de disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto, saturación de oxígeno menor o igual a 93%, una relación PaO_2 / FiO_2 menor de 300 mm Hg o la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax de más del 50% (12-13).

La mortalidad descrita en este grupo de pacientes oscila entre un 40-70%. Se han observado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de un cuadro severo por SARS-CoV2, dentro de los que destaca, la edad, la presencia de

comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, inmunosupresión, entre otras (10-13).

La vía principal de acceso del virus al organismo del ser humano es a través de las mucosas de la vía aérea mediante partículas contaminadas. Al acceder al tracto respiratorio, se adhiere a la superficie de los neumocitos tipo 2 y expresan al receptor ECA2, al cual se une y se inicia un proceso de endocitosis. Posteriormente se desencadena una serie de reacciones que inducen la expresión y liberación de citocinas y quimiocinas por las células epiteliales alveolares (2, 9-11).

La respuesta inflamatoria que produce el virus se caracteriza por un retraso en el reclutamiento de macrófagos al inicio de la infección. Después se observan niveles altos de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF) y quimiocinas (CCL-2, CCL-3 y CCL-5), los cuales se mantienen creando la llamada tormenta de citocinas.

La obesidad es una enfermedad crónica de etiología multifactorial (genética, ambiente, estilo de vida) caracterizada por un exceso de grasa corporal (18). Su prevalencia ha ido en aumento a nivel global; de acuerdo con cifras de la OMS, para 2016, más de 650 millones de personas de 18 años o más tenían esta enfermedad (19).

En México, para 2018 se reporta una prevalencia en mayores de 20 años de 33.6% (40.2% en mujeres y 30.5% en hombres), lo que representa un tercio de la población adulta en nuestro país (19).

La obesidad es un factor de riesgo importante para otras enfermedades como diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular, lo que la convierte en un problema de salud pública global. Además del riesgo que representa para la presencia de otras enfermedades crónicas, se ha reportado una mayor susceptibilidad para enfermedades transmisibles (ya sea de etiología bacteriana o viral) (21).

Se ha observado que los adipocitos hipertróficos y con una función alterada en pacientes obesos, secretan de forma excesiva citocinas como IL-6, IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1 / CCL2), leptina e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), entre otros, lo que conduce a un mayor reclutamiento de macrófagos, especialmente macrófagos polarizados M1 (22,23), lo que a su vez, aumenta los niveles circulantes de moléculas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, TNF y MCP-1 (18), esto hace sinergia con el aumento de la circulación niveles de ácidos grasos libres (FFA) a través de la vía NF-B (24), lo que finalmente lleva a alteraciones de la inmunidad innata al tener una respuesta menos eficaz de las células NK (25,26).

La inmunidad adaptativa también sufre alteraciones en la obesidad, ya que se ha observado un menor número de las células T CD4 vírgenes, así como un desequilibrio de las células T auxiliares CD4, con un predominio de los subconjuntos proinflamatorios Th17 y Th2 (27,28)

En el caso de los pacientes con COVID-19, sucede algo similar; los recuentos periféricos de células T CD4 y CD8 son bajos, pero con mayor proporción de

células Th17 proinflamatorias (26). Además, la presencia de niveles altos de IL-1 en estos pacientes sugiere que la piroptosis celular, mediada a través de la activación del inflamasoma 3 (NLRP3) de la familia de receptores tipo NOD que contiene el dominio pirina, podría estar implicado de forma importante en el desarrollo de la infección ya que interviene en el reclutamiento de los macrófagos y la activación inmunitaria (29).

JUSTIFICACIÓN

La infección por SARS-CoV2 es un problema de salud pública, ya que representa la condición sanitaria más relevante de las últimas décadas, generando un gran número de casos, con una mortalidad importante, además de un impacto no sólo sanitario, sino económico y social.

Del 5-10% de los casos evolucionan al cuadro clínico más grave de la enfermedad, desarrollando el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA); el cual amerita manejo con ventilación mecánica y atención por parte de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Una de las características de la infección por SARS-CoV2 es la respuesta inflamatoria humoral y celular que presenta este grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por SARS-CoV2 ha representado un reto a nivel mundial, desde la perspectiva de prevención, diagnóstico, tratamiento y control de las complicaciones. En una proporción de alrededor del 5% de los pacientes con infección por SARS-CoV2, la severidad de la enfermedad hace que requieran atención dentro de las unidades de cuidados intensivos, donde se brinda el soporte necesario para solventar las disfunciones orgánicas que se pueden presentar.

La respuesta inflamatoria está integrada por elementos celulares y humorales, los cuales van entrelazados para inducir la activación, la amplificación, el mantenimiento y en su momento la limitación de esta. La capacidad de sobrevivencia de los seres vivos depende en gran medida de la respuesta inmune que se genera ante un insulto o proceso infeccioso activo, como ocurre en el caso de la infección por SARS-CoV2, en donde las concentraciones séricas de las citocinas proinflamatorias pueden jugar un papel muy importante.

Por otra parte, la obesidad es un problema de salud pública en nuestra población y que además se ha considerado como un factor de riesgo importante para el desarrollo de una condición clínica grave de la enfermedad por COVID-19. La obesidad tiene un sustrato de inflamación crónica importante, lo que daría pie a considerar que existiera diferencia en las concentraciones séricas de las citocinas pro inflamatorias en este grupo de pacientes.

Nuestra unidad hospitalaria ha tenido un importante número de pacientes en estado crítico con infección por SARS-CoV2 y ventilación mecánica, con y sin obesidad, a los cuales se les ha tomado como parte de un protocolo previo, la determinación de citocinas proinflamatorias, dado que tanto la obesidad como la COVID.19, tienen un componente inflamatorio, deseamos explorar si existe asociación entre las concentraciones de estas citocinas y la presencia o no de obesidad de los pacientes con infección con SARS-CoV2 grave y ventilación mecánica.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en la concentración sérica de citocinas pro inflamatorias en pacientes críticos con SARS-CoV2 obesos y no obesos?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL:

Comparar en la concentración sérica de citocinas pro inflamatorias entre obesos y no obesos en pacientes críticos con SARS-CoV2

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir los aspectos sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov2 en la unidad de cuidados intensivos a los que se realizó determinación de citocinas pro inflamatorias al ingreso a UCI.
- Establecer las concentraciones de las citocinas proinflamatorias de los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV2 y ventilación mecánica al ingreso a UCI.
- Determinar la proporción de sujetos obesos con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov2 en la unidad de cuidados intensivos a los que se realizó determinación de citocinas pro inflamatorias al ingreso a UCI.
- Determinar la proporción de sujetos no obesos con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov2 en la unidad de cuidados intensivos a los que se realizó determinación de citocinas pro inflamatorias al ingreso a UCI.
- Determinar la sobrevida en UCI de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov2 en la unidad de cuidados intensivos obesos y no obesos que se realizó determinación de citocinas pro inflamatorias al ingreso a UCI.

METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

Lugar donde se desarrollará el estudio:

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI

- Nivel de atención: tercero
- Área de influencia:
- Forma en que los pacientes acuden a la unidad: espontánea, referencia de segundo nivel de atención de unidades médicas adscritas.

Diseño

1. Área de estudio:

Clínica

2. Fuente de datos:

Secundaria

3. Recolección de la información:

Retrospectivo

4. Medición del fenómeno en el tiempo

Retrospectivo

5. Control de las variables

Observacional

6. Fin o propósito

Analítico

7. Tipo de estudio

Retrospectivo

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con neumonía por SARS-Cov2 ingresados al Hospital “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” que se realizó determinación de citocinas pro inflamatorias al ingreso a UCI.

1. Tamaño de la muestra

Por conveniencia

2. Técnica de muestreo.

Se realizará por muestreo simple y se considerarán todos los pacientes que ingresaron a cargo de la unidad de cuidados intensivos en el periodo comprendido del 1 de marzo al 30 de junio del 2020 y a quienes se les realizó la determinación de citocinas proinflamatorias.

3. Criterios de selección

a. Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con neumonía por SARS-Cov2

b. Exclusión:

- Pacientes que no tengan completas se realizó determinación de citocinas proinflamatorias al ingreso a UCI.
- Pacientes con enfermedades inmunosupresoras, principalmente cáncer e infección por VIH o pacientes que reciben terapia inmunosupresora
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que ya estuvieron en la unidad de cuidados intensivos y desarrollaron sepsis secundaria.

c. Eliminación:

- Ninguno.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Por conveniencia

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó la presente tesis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” una vez aprobado el protocolo de estudio por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación en Salud. Se tomaron los datos de citocinas pro inflamatorias de la base de datos del protocolo “Análisis de la respuesta inflamatoria y del desarrollo de inmunidad humoral y celular en pacientes con COVID19”, con número de registro: R-2020-3601-043. Con respecto a los aspectos clínicos, se registraron a partir del expediente clínico y electrónico de cada paciente (se anexa el formato de recolección). Se registró fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso a hospital, fecha de ingreso a terapia intensiva, variables demográficas y comorbilidades. Se registró la presencia de estado de choque, necesidad de ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal al ingreso a UCI. Finalmente se registró la fecha de egreso de terapia intensiva y la condición clínica en la que egresaron, siendo este el punto donde concluyo el seguimiento de los pacientes. La cuantificación de citocinas séricas, se realizó mediante inmunoensayos múltiples basados en perlas, se cuantificaron citocinas en suero humano por citometría de flujo, Citocinas, IL-2 IL-6 TNF- α IL-17A, IL-4, IL-10 IFN- α .

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables nominales y/o categóricas se expresaron como porcentajes. Las variables continuas se expresaron como promedio \pm desviación estándar para los datos paramétricos y como medianas con rango intercuartilar (RIC) para los no paramétricos. Se determinó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof. Se utilizó la prueba T de Student para la comparación de los datos paramétricos y la prueba U de Mann-Whitney para comparar los no paramétricos y se utilizará la prueba Chi^2 para comparar las variables categóricas. El análisis de asociación se realizó mediante la determinación de razón de momios (OR) utilizando una regresión logística múltiple, y se realizó un análisis supervivencia mediante la construcción de curvas de Kaplan Meier. En todos los casos, un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

El análisis de los datos se realizó utilizando el Statistical Package for Social Science versión 24.0 para Windows (IBM SPSS Statistics v.20.0 para Windows, Armonk, NY).

Resultados

Se analizaron los datos de 28 pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), de los cuales 14 presentaron obesidad. Se observó una mayor proporción de hombres, con una mediana de edad alrededor de los 60 años. Encontramos que en los pacientes obesos, como era esperado; hay un peso y un IMC mayor en comparación con los pacientes no obesos. En el resto de las características demográficas y clínicas basales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, principalmente en las comorbilidades (tabla 1).

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de sujetos analizados			
	No obesos	Obesos	p
n (%)	14	14	-
Sexo			
Hombre n (%)	11 (73.3)	10 (66.7)	1.000
Mujeres n (%)	4 (26.7)	5 (33.3)	
Edad (años)	66.5 (54-78)	61 (45-66)	0.070
Peso (Kg)	77 (60-82)	95 (80-110)	0.001
Talla (cm)	167 (153-170)	161 (153-170)	0.140
IMC	26.65 (25.39-27.68)	35.78 (34.24-40.56)	<0.001
Hipertensión arterial sistémica n (%)	9 (60)	9 (60)	1.000
Diabetes mellitus n (%)	3 (20)	6 (40)	0.420
Cardiopatía isquémica n (%)	0	1 (6.7)	1.000
Insuficiencia cardiaca crónica n (%)	0	1 (6.7)	1.000
EPOC n (%)	3 (20)	0	0.220
Dislipidemia	0	2 (13.3)	0.480
Úlcera gastroduodenal	0	1 (6.7)	1.000
RCP previo	1 (6.7)	0	1.000
Tabaquismo activo n (%)	3 (20)	1 (6.7)	0.590
Índice de Charlson (puntaje)	0.5 (0-1)	1 (0.5-1.5)	0.430
Días de inicio de síntomas y acudir a Triage	6.5 (4.5-8.5)	7 (5.5-9)	0.540
Días de inicio de síntomas e ingreso a UCI	11 (10.5-12)	8 (6-10)	0.170

n : número; Kg kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. * Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney.

En lo referente a las características clínicas al ingreso a UCI se encontró que los pacientes no obesos tuvieron una mediana de estancia mayor (16 días) en comparación con los pacientes obesos (15 días), siendo esta diferencia marginalmente significativa ($p=0.050$). El grado de severidad por APACHE II y el grado de disfunción orgánica no mostraron diferencia, así como el compromiso respiratorio y la necesidad de soporte ventilatorio empleado. En el resto de las características clínicas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados (tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de sujetos analizados al ingreso de acuerdo con la presencia de obesidad

	No obesos	Obesos	p
n (%)	14	14	
Recibió tratamiento en casa n (%)	14 (93.3)	12 (80)	0.59
Uso de oxígeno prehospitalario n (%)	6 (40)	6 (40)	1.00
Uso de esteroide prehospitalario n (%)	4 (26.7)	9 (60)	0
Uso de antibióticos prehospitalarios n (%)	10 (66.7)	12 (80)	0.14
Uso de vasopresor al ingreso n (%)	13 (86.7)	10 (66.7)	0
Estado de choque al ingreso n (%)	12 (80)	11 (73.3)	1.00
Kirby inicial	83 (76-104)	78 (65-127)	0.96
Peor Kirby a las 24 hrs	96.5 (79-131)	111.5 (81-157)	0
Puntaje de APACHE II	17.5 (16-19)	12.5 (9-20)	0.26
Puntaje SOFA	8 (6-10)	7.5 (6-14)	0
Lesión renal aguda	4 (26.7)	5 (33.3)	1.00
Coinfección bacteriana durante hospitalización n (%)	13 (86.7)	9 (60)	0
Germen aislado positivo n (%)	13 (86.7)	9 (60)	0.21
Infección por Acinetobacter n (%)	10 (66.7)	5 (33.3)	0
Días de ventilación mecánica	10.5 (8.5-17)	14 (10-18)	0.85
PEEP más alto en 24 hrs iniciales	9.5 (8.5-11)	12 (10-13)	0
FiO2 más alto en 24 hrs iniciales	72.5 (52.5-92.5)	80 (65-90)	0.51

Éxito en la Extubación n (%)	4 (28.6)	7 (58.3)	0.23 0
Realización de traqueotomía n (%)	2 (14.3)	2 (14.3)	1.00 0
Días de estancia en UCI	16 (14-27.5)	15 (11-19)	0.05 0
Mortalidad en UCI	10 (66.7)	8 (53.3)	0.71 0
Adulto mayor (>65 años)	9 (60)	4 (26.7)	0.14 0
Ventilación mecánica prolongada (>10 días)	11 (73.3)	9 (60)	0.70 0

n : número; Kg kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; hrs: horas; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. * Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney.

También se analizaron las características de laboratorio, donde encontramos que los pacientes con obesidad tienen niveles más altos de triglicéridos (265 vs 173 md/dL), sodio (141 vs 137mEq/L) y TP (15.7 vs 14.4 segundos) en comparación con los pacientes no obesos. En el resto de los indicadores bioquímicos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 3).

Tabla 3. Características de laboratorio de los sujetos analizados de acuerdo con la presencia de obesidad

	No obesos	Obesos	P
n (%)			
Glucosa (mg/dL)	128 (110-191)	180 (133-206)	0.280
Urea (mg/dL)	49.2 (36-64.2)	47.1 (43.4-52)	0.740
Creatinina (mg/dL)	0.78 (0.71-1.00)	0.89 (0.76-1.12)	0.480
BUN (mg/dL)	19 (17-30)	22 (20.45-30)	0.840
Bilirrubina total (mg/dL)	0.4 (0.37-0.60)	0.58 (0.39-0.79)	0.310
Albúmina (mg/dL)	2.6 (2.5-3.2)	2.8 (2.75-2.9)	0.960
LDH (mg/dL)	392 (327-567)	488 (362.5-637.5)	0.680
Triglicéridos (mg/dL)	173 (148-223)	265 (209.5-318)	0.040
Colesterol (mg/dL)	167 (155-175)	163 (150.5-215)	0.510
Sodio mEq/L	137 (137-140)	141 (137-143.5)	0.040
Potasio mEq/L	4.3 (3.9-4.9)	4.6 (4.35-4.85)	0.810
Cloro mEq/L	105 (103-108)	105 (104-109.5)	0.250
Leucocitos (10 ³ /L)	15.48 (9.44-17.33)	14.01 (9.85-18.32)	0.540
Hemoglobina (g/dL)	14.2 (13.4-15.3)	15.4 (14.6-17.35)	0.590
Hematocrito (%)	41.6 (39.1-47.1)	46.7 (44.8-52.85)	0.260
VCM (fL)	93.9 (85.8-94.6)	89.8 (87.25-91.9)	0.710
HCM (pg)	30.7 (29.3-31.1)	29.4 (29.1-30.25)	0.870
CMHC (g/dL)	32.8 (32.5-33.9)	33 (31.9-33.6)	0.200
Plaquetas (10 ⁹ /μL)	290 (229-405)	304 (226.5-401)	0.710
RDW (%)	13.1 (13.1-13.3)	13.9 (12.95-14.4)	0.250

VPM (fl)	10.4 (9.7-10.6)	10.1 (10-11.2)	0.620
Neutrófilos (103/ μ L)	14.43 (8.47-15.31)	13.11 (8.84-16.19)	0.480
Linfocitos (103/ μ L)	0.60 (0.40-0.83)	0.75 (0.51-1.05)	0.090
Monocitos (103/ μ L)	0.43 (0.33-0.88)	0.33 (.29-1.09)	0.480
INR	1.14 (1.1-1.15)	1.25 (1.13-1.34)	0.150
Dímero D (μ g/mL)	1.82 (1.19-2.80)	1.01 (0.59-6.99)	0.090
Fibrinógeno (mg/dL)	603 (565-828)	712 (614-746)	0.800
TTP (segundos)	30.9 (28.8-33.1)	28 (23.5-31.2)	0.430
TP (segundos)	14.4 (13.2-15)	15.7 (14.8-16.85)	0.030
Ferritina (ng/mL)	1189 (790.1321)	1080 (528.3-1414-5)	0.460
Proteína C reactiva (mg/L)	3.54 (2.87-14.21)	8.46 (4.50-15.20)	0.970
pH peor valor 24 hrs iniciales	7.35 (7.29-7.39)	7.32 (7.28-7.39)	0.410
PaO ₂ (mmHg) 24 hrs iniciales	69.5 (61-77.45)	61.9 (57.65-63.45)	0.710
PaCO ₂ (mmHg) 24 hrs iniciales	47.4 (42.5-56.9)	46 (44.1-54.2)	0.360
Gradiente A-aO ₂ 24 hrs iniciales	355.37 (230-17-472.73)	272 (249.5-317.5)	0.200

n : número; Kg kilogramo; cm: centimetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, VCM: Volumen Corpuscular Medio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media, CMHC: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, RDW: Ancho de Distribución Eritrocitaria, VPM: Volumen Plaquetario Medio, pO₂: presión parcial de Oxígeno. * Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney

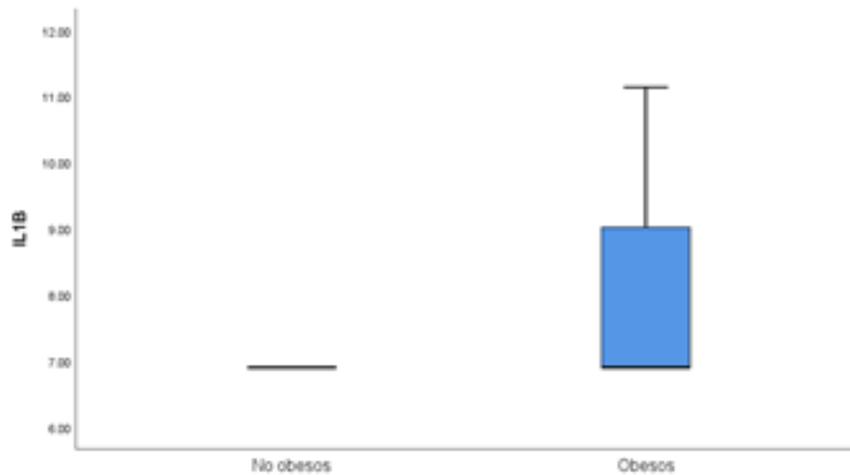
Finalmente se estudiaron las concentraciones séricas de citosinas inflamatorias en sujetos obesos y no obesos, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas (tabla 4).

	No obesos	Obesos	p*
n	14	14	-
IL8	69.54 (55.73-74.44)	38.8 (27.19-48.41)	0.310
IL-1B	6.9 (6.9-6.9)	6.9 (6.9-6.9)	0.780
IL6	211.93 (88.41-287.74)	86.28 (68.6-99.63)	0.840
IL10	25.48 (21.66-27.32)	21.47 (18.50-24.74)	0.770
TNF-a	3.32 (3.32-3.32)	3.32 (3.32-3.32)	1.000

IL: Interleucina; TNF Factor de necrosis tumoral; UCI Unidad de Cuidados Intensivos. * Prueba U de Mann-Whitney

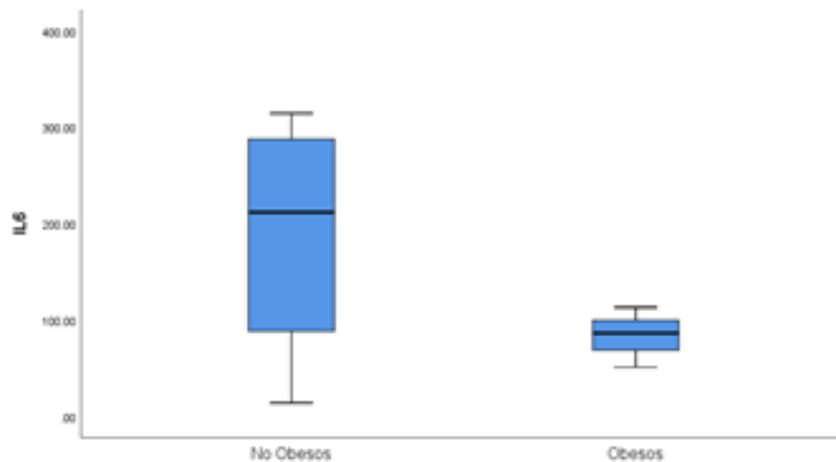
En la gráfica 1 observamos los niveles de IL 1B en pacientes obesos y no obesos. Encontramos que la variabilidad de valores en los pacientes obesos es mayor; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación (gráfica 1).

Gráfica 1. IL-1B en pacientes obesos y no obesos



Al analizar los niveles séricos de IL-6, observamos que la mediana de los pacientes no obesos es mayor en comparación con los pacientes obesos; sin embargo, dada la distribución tan amplia de valores en los pacientes no obesos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (gráfica 2).

Gráfica 2. IL-6 en pacientes obesos y no obesos



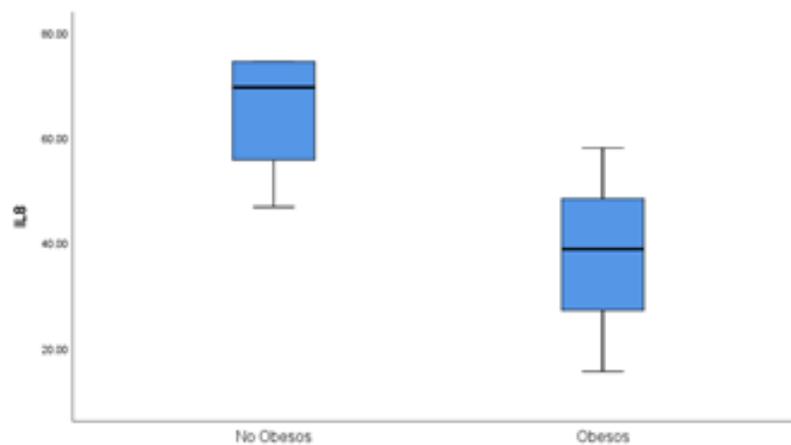
Se estudió también la distribución de los niveles de TNF- α . Destaca que los niveles de este marcador de inflamación fueron exactamente iguales entre los grupos de comparación (gráfica 3).

Gráfica 3. TNA- α en pacientes obesos y no obesos



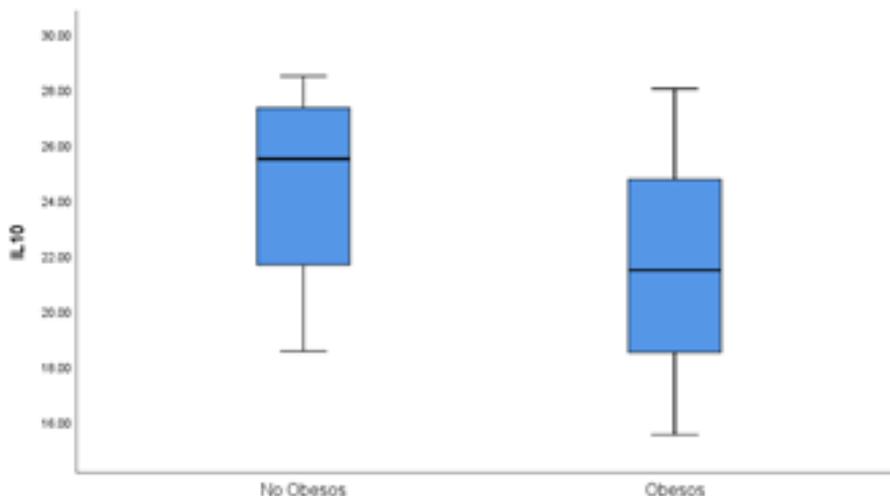
En lo referente a los niveles de IL-8, se observó que en los pacientes obesos, la mediana es más baja en comparación con los no obesos; sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa (gráfica 4).

Gráfica 4. IL-8 en pacientes obesos y no obesos



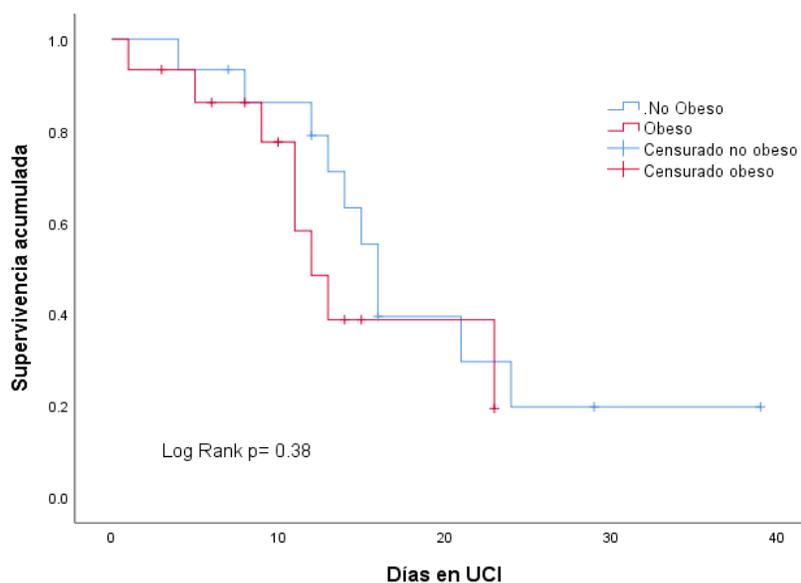
Al comparar los niveles séricos de IL-10 entre los pacientes obesos y no obesos, observamos que la mediana en los pacientes obesos es menor; sin embargo los rangos de valores se traslapan, por lo tanto esta diferencia no es estadísticamente significativa (gráfica 5).

Gráfica 5. IL-10 en pacientes obesos y no obesos



Se realizó un análisis de supervivencia mediante un análisis de Kaplan- Meier. Las curvas en las que se comparó la mortalidad entre pacientes obesos y no obesos no mostraron diferencias estadísticas significativas ($p = 0.38$). En ambos grupos de pacientes: obesos y no obesos; la media de supervivencia fue alrededor del 20% al final del seguimiento (Gráfica 1).

Gráfica 1. Curva de supervivencia en pacientes obesos y no obesos



Discusión

En este estudio se analizaron los datos de 28 pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2 que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos; 14 con obesidad y 14 sin obesidad. Se observaron 18 muertes (10 en no obesos y 8 en obesos), con una mediana de estancia en UCI de 16 días en los pacientes no obesos y 15 días en los pacientes obesos.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación en relación con los marcadores de inflamación estudiados.

En lo referente a los niveles de IL-6, en nuestra muestra observamos una mediana mayor de este marcador en los pacientes no obesos, este resultado contrasta con lo reportado por Chiapetta y cols., en un estudio en pacientes con obesidad y compromiso metabólico en Alemania, donde encontraron niveles elevados de IL-6 en los pacientes. Esta diferencia con nuestros resultados puede deberse a que a los pacientes considerados no obesos en este estudio, presentan comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión, lo que puede contribuir al incremento en los niveles de IL-6 (29). Sin embargo se debe tomar en consideración que gran parte de los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, requirieron aporte de glucocorticoides como parte de la terapéutica para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Los glucocorticoides naturales y sintéticos siguen estando a la vanguardia de las terapias antiinflamatorias e inmunosupresoras.(30)

Desde el descubrimiento de los glucocorticoides en la década de 1940 y el reconocimiento de sus efectos antiinflamatorios, se encuentran entre los tratamientos más utilizados y efectivos para controlar enfermedades inflamatorias y autoinmunes.(31)

En diversos estudios se ha reportado a la hipertensión como un factor de riesgo independiente de la obesidad. Wang y colaboradores observaron una prevalencia de hipertensión mayor en pacientes que requieren manejo en UCI. Huang y cols., reportan que el riesgo de enfermedad severa y mortalidad es hasta 50% mayor en aquellos con esta patología. La diabetes mellitus es también un factor de riesgo que aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes con COVID-19, un meta análisis mostró un riesgo de hasta 3 veces más (2).

Encontramos también un mayor número de muertes en los pacientes no obesos. Estos resultados concuerdan con lo reportado por Ritter y cols., quienes concluyen, luego de una revisión sistemática que en adición de la disregulación de la respuesta inmune dada por la obesidad; la inflamación crónica, la disfunción endotelial y metabólica asociada con las enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión juegan un papel importante en la producción de la inflamación sistémica, lo que a su vez facilita la aparición de la tormenta de citosinas y que promueve fibrosis pulmonar, que puede llevar a insuficiencia funcional pulmonar. Por otra parte afecta la vía respiratoria al incidir en la movilidad de los cilios de las

células epiteliales, reduciendo la eliminación mecánica del virus SARS-CoV2. Por lo tanto, si bien la obesidad juega un papel importante en los mecanismos moleculares que contribuyen a un pronóstico más sombrío; las enfermedades crónicas también contribuyen de forma importante en el aumento de los marcadores inflamatorios (3). El aumento de la secreción de altas cantidades de citocinas como TNF- α , IL-1, IL-6, lleva a que exista estrés oxidativo y alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa, lo que tiene un papel importante en la fisiopatología de la infección y por lo tanto en el pronóstico de los pacientes (4).

Existen diversos factores que contribuyen al pronóstico de un paciente con COVID-19 y la necesidad del mismo de ingresar a un área de cuidados intensivos; sin embargo, la edad, la presencia de comorbilidades, un estilo de vida sedentario y una dieta alta en carbohidratos y ácidos grasos saturados son considerados como componentes clave en el proceso patológico que lleva a complicaciones, debido a que contribuyen a un estado pro-inflamatorio (5; 6).

En este sentido, se ha observado que las interleucinas (inicialmente consideradas como marcadores de inflamación) juegan un papel importante en la fisiopatología del COVID-19; por lo tanto los niveles de las mismas pueden emplearse como un factor pronóstico de esta enfermedad (7).

Se requiere un análisis más exhaustivo de las características sociodemográficas y los antecedentes patológicos de los pacientes con COVID-19 que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos para establecer asociaciones que permitan tener más herramientas para determinar el pronóstico y tomar acciones para prevenir defunciones.

Conclusiones

- 1. No se encontraron diferencias significativas en la medición de citocinas proinflamatorias en pacientes críticos obesos y no obesos.**
- 2. Se encontraron diferencias en mediciones de cifras séricas de triglicéridos y sodio.**
- 3. Se encontraron diferencias en los resultados de la medición en tiempos de coagulación.**

BIBLIOGRAFÍA.

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang Bo Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in Chin 2019. N Engl J Med 2020; 382: 727-33.
2. Hu B, Guo H, Zhou P, Li Shi Z. Characteristics of SARS CoV2 and COVID 19. Nature Rev 2021; 19: 141-154.
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome- related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS- CoV-2. Nat. Microbiol 2020; 5: 536–544.
4. Wu, C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern. Med. 180, 934–943 (2020).
5. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report – 51 2020.https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
6. Diario Oficial de la Federación lunes 30 de marzo de 2020 Edición vespertina. Poder Ejecutivo Consejo De Salubridad General.
7. <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (consulta realizada el 19/mayo/2021).
8. <https://datos.gob.mx/busca/dataset/informacion-referente-a-casos-covid-19-en-mexico> (consulta realizada el 19/mayo/2021)

9. Liu, Y. et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur. Respir. J.* 55, 2001112 (2020).
10. Tian, J. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 21, 893–903 (2020).
11. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim Ch, Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Resp Med* 2020; 8: 506-517.
12. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
14. Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H. et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine* 2020; 58: 102887.
15. Zhang X, Wu K, Wang D, et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates interleukin-6 expression through cellular transcription factor NF-kappa B. *Virology* 2007;365:324–35.
16. Wang W, Ye L, Ye L, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF-alpha induced by SARS coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappa B pathway. *Virus Res* 2007;128:1–8.

17. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270.
18. Frydrych, L., Bian, G., O'Lone, D., Ward, P., & Delano, M. (2018). Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol*, 104, 525-534. doi:10.1002/JLB.5VMR0118-021RR.
19. Giamarellos-Bourboulis, E., Netea, M., Rovina, N., Akinosoglou, K., Antoniadou, A., Nikolaos, A., Koutsoukou, A. (10 de junio de 2020). Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host & Microbe*, 992-1000. doi:https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009
20. Guilherme, A., Virbasius, J., Puri, V., & Czech, M. (mayo de 2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and*, 9(5), 367-377. doi:10.1038/nrm2391
21. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
22. Korakas, E., Ikonomidis, I., Kousathana, F., Balampanis, K., Kountouri, A., Raptis, A., Lambadiari, V. (mayo de 2020). Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. doi:10.1152/ajpendo.00198.2020.
23. Maurizi, G., Della Guardia, L., Maurizi, A., & Poloni, A. (2017). Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation. *Journal of Cellular Physiology*, 233(1), 88-97.

24. McLaughlin, T., Ackerman, S., & Engleman, E. (enero de 2017). Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(1). doi:10.1172/JCI88876.
25. OMS. (9 de junio de 2021). OMS. *Centro de prensa. Obesidad y sobrepeso*. Recuperado el 2 de julio de 2021, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
26. Pasquarelli-do-Nascimento, G., Braz-de-Melo, H., Faria, S., De Oliveira Santos, I., Kobinger, G., & Magalhães, K. (28 de jul de 2020). Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. *Frontiers in Endocrinology*, 11. doi:10.3389/fendo.2020.00530
27. Rivera, D. J., Colchero, M., Fuentes, M., González de Cosío Martínez, T., Aguilar Salinas, C., Hernández Licona, G., & Barquera, S. (2018). La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control.
28. Shamah-Levy, T., Vielma-Orozco, E., Heeredia-Hernández, O., Romero-Martinez, M., Mojica-Cuevas, J., Cuevas-Nasu, L., Rivera-Dommarco, J. (202). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales*. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.
29. Wang, C., Ha, X., Li, W., Xu, P., Gu, Y., Wang, T., Zhang, J. (2016). Correlation of TLR4 and KLF7 in Inflammation Induced by Obesity. *Inflammation*. doi:10.1007/s10753-016-0450-z
30. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Mar 15;335(1):2-13.
31. Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, Rieder MJ. Regulation of the expression of cytokines and cytokine receptors by glucocorticoids. *J Leukoc Biol* 1996; 60:5