



Índice de desregulación inmunológica como predictor de evolución hacia síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2**

Immune dysregulation index as a predictor of evolution to acute respiratory distress syndrome in patients with SARS-CoV-2 pneumonia

Índice de desregulação imunológica como preditor da evolução da síndrome de insuficiência respiratória progressiva do adulto em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2

Cristhian Josué Gaytán García,* Adrián Palacios Chavarría,* Janet Silvia Sánchez Aguirre,* Juvenal Franco Granillo*

RESUMEN

Introducción: Se han descrito los principios fisiopatológicos de la neumonía secundaria a infección por SARS-CoV-2, en donde se identificó la cascada de citocinas como principal factor para el desarrollo de lesiones orgánicas. Actualmente, se realizan mediciones de marcadores bioquímicos inflamatorios en la búsqueda de su relación con el pronóstico y posibles complicaciones. En un estudio reciente, se realizó un índice relacionando la interleucina 6 y los niveles de linfocitos y su asociación con la mortalidad en los pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2. El índice de desregulación inmunológica (IL-6/linfocitos) podría permitir estimar a los pacientes que evolucionarán hacia síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA).

Objetivos: Establecer si existe una relación entre el nivel de índice de desregulación inmunológica y la aparición del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto, en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Material y métodos: Se realizó el estudio observacional y retrolectivo de una cohorte, en el cual se incluyeron pacientes internados en el Centro Médico ABC con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 de marzo a julio del año 2020, en quienes se realizaron mediciones de interleucina 6 y linfocitos de ingreso, se evaluó su progreso y desarrollo de complicaciones. Se efectuó un análisis univariado de los factores seleccionados, el procesamiento estadístico se elaboró en SPSS v 22.1, se determinaron medidas de frecuencia y de los factores de riesgo con pruebas de Fisher y χ^2 .

Resultados: Se analizaron 346 pacientes, el índice de desregulación inmunológica presentó un promedio de 157 en el grupo correspondiente a SIRPA, mientras que en el grupo control el promedio fue de 38. De los pacientes con diagnóstico de SIRPA, el 18.6% fallecieron, mientras que dentro del grupo control sólo 0.47%. La curva ROC para el análisis de la sensibilidad y especificidad del índice como predictor de evolución hacia SIRPA resultó con un hallazgo de sensibilidad de 68.2% y una especificidad de 77% con un punto de corte de 99.

Conclusión: La predicción de complicaciones en el contexto de SARS-CoV-2 permitirá tomar medidas oportunas; por lo que la existencia de índices predictivos es una herramienta útil pero que requiere análisis múltiples y validados en distintas poblaciones para contar con un nivel de seguridad alto al tomar decisiones basadas en ellos. En este estudio en particular, el índice de desregulación inmunológica se ha mostrado como un posible predictor de evolución hacia SIRPA; sin embargo, el establecimiento de medidas terapéuticas deberá continuar con relación a hallazgos clínicos, bioquímicos y de imagen.

Palabras clave: Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto, índice de desregulación inmunológica, linfocito, interleucina 6.

ABSTRACT

Introduction: The pathophysiological principles of pneumonia secondary to SARS-CoV-2 infection have been described, where the cytokine cascade

** Concurso Académico de Investigación «Dr. Mario Shapiro» 2020.
Ganador del primer lugar.

* Centro Médico ABC. México.

Recibido: 16/10/2020. Aceptado: 29/10/2020.

Citar como: Gaytán GCJ, Palacios CA, Sánchez AJS, Franco GJ. Índice de desregulación inmunológica como predictor de evolución hacia síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Med Crit. 2020;34(6):320-325. <https://dx.doi.org/10.35366/98160>

www.medigraphic.com/medicinacritica

was identified as the main factor for the development of organic lesions. Measurements of inflammatory biochemical markers are currently being carried out in search of their relationship with prognosis and possible complications. In a recent study, an index was made relating interleukin 6 and lymphocyte levels and their association with mortality in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia. The index of immune dysregulation (IL-6/lymphocytes) could allow estimating the patients that evolve towards acute respiratory distress syndrome.

Objectives: To establish whether there is a relationship between the levels of the immune dysregulation index and the appearance of acute respiratory distress syndrome in patients with SARS-CoV-2 pneumonia.

Material and methods: We conducted a retrospective, observational cohort study, in which patients admitted to the ABC Medical Center with the diagnosis of pneumonia due to SARS-CoV-2 from March to July of 2020 were included, in them, measurements of interleukin 6 and lymphocytes on admission and their progress and development of complications were evaluated. A univariate analysis of the selected factors was carried out; the statistical analysis was elaborated in SPSS v 22.1, frequency measures were examined and the analysis of the risk factors was carried out with the Fisher and χ^2 tests.

Results: 346 patients were analyzed, the immune dysregulation index presented an average of 157 in the group corresponding to ARDS, while in the control group the average was 38. Of the patients with a diagnosis of ARDS, 18.6% died, while in the control group only 0.47%. The ROC curve was used for the analysis of the sensitivity and specificity of the index as a predictor of evolution towards ARDS with a sensitivity finding of 68.2% and a specificity of 77% with a cut-off point of 99.

Conclusion: The prediction of complications in the context of SARS-CoV-2 will allow timely measures to be taken. The existence of predictive indices is a useful tool but it requires multiple and validated analyses in different populations to have a high level of safety when making decisions based on them. In this study, the immune dysregulation index has been shown as a possible predictor of evolution towards ARDS; however, the establishment of therapeutic measures should continue in relation to clinical, biochemical and imaging findings.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, immune-dysregulation index, lymphocyte, interleukin 6.

RESUMO

Introdução: São descritos os principíos fisiopatológicos da pneumonia secundária à infecção por SARS-CoV-2, onde a cascata de citocinas foi identificada como o principal fator para o desenvolvimento de lesões orgânicas. Medidas de marcadores bioquímicos inflamatórios estão sendo realizadas em busca de sua relação com o prognóstico e possíveis complicações. Em um estudo recente, foi realizado um índice relacionando os níveis de interleucina 6 e de linfócitos e sua associação com a mortalidade em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 grave. O índice de desregulação imunológica (IL-6/linfócitos) poderia permitir estimar os pacientes que irão evoluir para a síndrome do desconforto respiratório progressivo em adultos (SIRPA).

Objetivos: Estabelecer se há uma relação entre o nível do índice de desregulação imunológica e o aparecimento da síndrome de insuficiência respiratória progressiva do adulto em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2.

Material e métodos: Foi realizado um estudo de coorte observacional, retroativo, que incluiu pacientes internados no Centro Médico do ABC com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2 de março a julho deste ano, nos quais foram realizadas dosagens de interleucina 6 e linfócitos na admissão, sua evolução e desenvolvimento de complicações. Realizou-se a análise univariada dos fatores selecionados, a análise estatística foi elaborada no SPSS v 22.1,

as medidas de frequência e os fatores de risco foram determinados com teste de Fisher e χ^2 .

Resultados: Foram analisados 346 pacientes, o índice de desregulação imunológica apresentou média de 157 no grupo correspondente ao SIRPA, enquanto no grupo controle a média foi de 38. Dos pacientes com diagnóstico de SIRPA 18.6% morreram durante o grupo controle apenas 0.47%. A curva ROC para análise da sensibilidade e especificidade do índice como preditor de evolução para SIRPA com uma de sensibilidade de 68.2% e uma especificidade de 77% com um ponto de corte de 99.

Conclusão: A previsão de complicações no contexto da SARS-CoV-2 nos permitirá tomar medidas oportunas; portanto, a existência de índices preditivos é uma ferramenta útil, mas requer análises múltiplas e validadas em diferentes populações para ter um alto nível de segurança ao tomar decisões com base neles. Neste estudo em particular, o índice de desregulação imunológica foi mostrado como um possível preditor de evolução para SIRPA; entretanto, o estabelecimento de medidas terapêuticas deve continuar em relação aos achados clínicos, bioquímicos e de imagem.

Palavras-chave: Síndrome do desconforto respiratório progressivo em adultos, índice de desregulação imunológica, linfócito, interleucina 6.

INTRODUCCIÓN

En enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) una emergencia de salud pública de interés internacional.¹

A finales de diciembre del 2019, se asoció epidemiológicamente con el mercado de mariscos de Huanan en Wuhan, en la provincia de Hubei de China, a varios pacientes con neumonía relacionada con un virus, al que se denominó SARS-CoV-2. De ellos, la mayoría presentaban fiebre y disnea.²

El brote de una enfermedad respiratoria aguda asociada con un coronavirus es la tercera propagación documentada de este tipo de virus de animales a humanos en sólo dos décadas, que esta vez ha resultado en una gran epidemia.³

Entre los varios coronavirus que son patógenos para los humanos, la mayoría están asociados con síntomas clínicos leves, con dos excepciones notables: el SARS-CoV y el MERS-CoV.²

Los coronavirus causan infecciones respiratorias e intestinales en animales y humanos. Sin embargo, no fueron considerados altamente patógenos para los humanos sino hasta el estallido del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong. Diez años después del SARS, otro coronavirus altamente patógeno, el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) surgió en los países del Medio Oriente.⁴

Las investigaciones patológicas de pacientes graves son fundamentales para la comprensión de la patogénesis de COVID-19 y la evaluación de los tratamientos clínicos. Los pulmones son el principal órgano dañado en pacientes con COVID-19 debido al SIRPA (síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto), similar a la situación en el brote de SARS del 2003. En este sentido, las características comunes de las lesiones pulmonares que constituyen las principales anomalías patológicas de alguna manera imitaron a las del SARS, incluyendo:⁵⁻⁸

- 1) Deterioro extenso de las células epiteliales alveolares tipo I e hiperplasia atípica de las células alveolares tipo II.
- 2) Formación de membrana hialina, hemorragia focal, exudación y edema pulmonar.
- 3) Consolidación pulmonar con infiltración de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.
- 4) Lesión endotelial y trombosis en vasos pequeños y microvasculares.

Por lo tanto, al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 fue capaz de desencadenar la patogénesis y provocar una disfunción grave de la ventilación y la obstrucción del intercambio de gases en los pacientes.⁹

Patogénesis

El SARS coronavirus (SARS-CoV) utiliza la conversión de la enzima angiotensina 2 (ACE2) como receptor e infecta principalmente células epiteliales bronquiales ciliadas y neumocitos tipo II, mientras que MERS-CoV usa el dipeptidil peptidasa 4 (DPP4 también conocido como CD26) como receptor e infecta células epiteliales bronquiales y neumocitos tipo II.¹⁰

Un análisis de la estructura de la proteína S SARS-CoV-2 y su afinidad de unión por ACE2, utilizando microscopía electrónica, mostró que la afinidad de la proteína S del SARS-CoV-2 es de 10 a 20 veces mayor que la de la proteína S del SARS, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 se podría transmitir más fácilmente de persona a persona.¹¹

La lesión pulmonar mediada por el sistema inmune y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda se asocian con resultados adversos en pacientes con COVID-19. El análisis histológico de tejido de biopsia pulmonar de un paciente con defunción secundaria a infección por COVID-19 mostró daño alveolar difuso bilateral y proliferación fibroblástica en espacios alveolares y las pruebas de laboratorio indicaron una hiperactivación del CD4 circulante y linfocitos CD8.¹²

En muchos casos, la inmunopatogénesis es el resultado de la desregulación inmune y esto podría ocurrir en una de tres maneras:

- **Primera.** La infección viral puede provocar una respuesta inflamatoria intensa, que compromete la función fisiológica y da como resultado un exceso de destrucción del tejido huésped. En esta situación, la infección viral puede interferir con la retroalimentación normal de los mecanismos que controlan la inflamación, y las quimiocinas proinflamatorias u otras citocinas pueden ser producidas en grandes cantidades o por un periodo extenso.¹³
- **Segunda.** La producción excesiva de mediadores proinflamatorios podría dar lugar a una afluencia no controlada de células proinflamatorias al sitio de la infección.

Varios de estos tipos de células, especialmente los neutrófilos y los macrófagos, contribuyen a la inflamación al producir agentes tóxicos, como especies reactivas de oxígeno, que matan las células infectadas y normales en los sitios de infección, lo que exacerbaría aún más la respuesta y provocaría cambios inmunopatológicos como la hemofagocitosis. Varias de las citocinas proinflamatorias liberadas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), también inducen apoptosis, lo que daría lugar a una mayor destrucción del tejido.¹³

- **Tercera.** La infección prolongada y la consiguiente destrucción del tejido pueden dar lugar a la presentación de epítopos de células T o B derivadas de proteínas del huésped. La respuesta a estos epítopos podría prolongar la respuesta inflamatoria, con la consiguiente destrucción del tejido, incluso después de que se haya eliminado el virus.¹³

En pacientes con COVID-19, especialmente aquellos con neumonía severa, se informa que tienen recuentos de linfocitos sustancialmente más bajos y concentraciones plasmáticas más altas de una serie de citocinas inflamatorias como IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF).^{14,15}

Otro estudio informó que las células T CD4 +, las células T CD8 + y las células asesinas naturales se encontraban con bajos niveles en los pacientes graves en comparación con los de sintomatología leve.¹⁶

En pacientes con COVID-19, la agregación y activación extraordinaria de macrófagos podría ocupar una posición central en la patogénesis de «tormenta inflamatoria» o «tormenta de citoquinas» que se ha observado en el curso de la enfermedad.¹⁷

La TI (tormenta inflamatoria) se produce como una respuesta excesiva del huésped al patógeno, lo que resulta en una mayor gravedad de la enfermedad localizada o sistémica; la respuesta excesiva puede ser inespecífica o inducida por proteínas virales específicas; y las manifestaciones también pueden ocurrir como parte de la respuesta inmune «normal» requerida para la eliminación viral.¹⁸

La tormenta inflamatoria se acuñó por primera vez a principios de los 90, con el advenimiento del anticuerpo anticélulas T muromonab-CD3 (OKT3).¹⁹

La fisiopatología de la tormenta inflamatoria se comprende de manera incompleta. Generalmente se debe a los efectos inducidos por la unión del anticuerpo al receptor de antígeno químérico, la posterior activación de células inmunes y células no inmunes expectadoras, como las células endoteliales; la activación de estas últimas da como resultado la liberación masiva de una gran gama de citoquinas.¹⁹

La IL-6, IL-10 y el interferón gamma se encuentran entre las citoquinas elevadas en suero de pacientes con TI. La liberación masiva de IFN- γ por las células T desencadena la TI, que causa fiebre, escalofríos, mareos y

fatiga. Además el IFN- γ secretado induce la activación de otras células inmunes, siendo los más importantes los macrófagos.²⁰

Los macrófagos activados producen cantidades excesivas de citocinas adicionales como IL-6, TNF- α e IL-10.²¹

La inducción de la expresión de la citocina proinflamatoria interleucina-6 (IL-6) es consecuencia de la activación de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (p38MAPK) por el coronavirus.¹³

La IL-6 contribuye a muchos de los efectos derivados de la inflamación, vía trans-señalización, es decir, fuga vascular, activación del complemento y cascada de coagulación.²²

Además, la IL-6 probablemente contribuye a la miocardiopatía que a menudo se observa en pacientes con TI, promoviendo la disfunción miocárdica.²³

La IL-6 es además un mediador soluble con un efecto pleiotrópico sobre la hematopoyesis.²¹ Despues de que IL-6 se sintetiza en una lesión local en la etapa inicial de inflamación, se moviliza al hígado a través del torrente sanguíneo, seguido de la inducción rápida de una amplia gama de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), amiloide sérico A (SAA), fibrinógeno, haptoglobina y α 1-antitrompínsina.²⁴

Todas las anteriores funciones fisiológicas condicionan efectos clínicos. En el análisis patológico de los pulmones con infección por SARS-CoV-2 se exhibieron algunas características distintivas, como membranas hialinas en los alvéolos, tapones mucosos en todas las vías respiratorias, bronquiolos terminales y alvéolos pulmonares.²⁵

Otra característica única de COVID-19 fue la secreción excesiva de moco con exudación serosa y fibrinosa, que podría agravar la disfunción de la ventilación. Se observó también hiperplasia y metaplasia peribronquiolar del epitelio de la mucosa, un fenómeno que podría resultar de los procesos de reparación del tejido pulmonar inducidos por la inflamación o incluso la reacción proliferativa de las células originadas en los bronquiolos y los bronquiolos terminales.¹⁷

El bloqueo de la tormenta inflamatoria usando anticuerpos anti-IL-6 o IL-6R, como tocilizumab, tiene efectos terapéuticos prometedores. Por lo tanto, algunos datos apoyan el uso beneficioso del anticuerpo anti-IL-6/IL-6R para la inhibición de activación de macrófagos alveolares, así como lesiones inflamatorias en pacientes con COVID-19.¹⁷

Sin embargo, hasta el momento no existe una cura efectiva para la infección por SARS-CoV-2, aunque múltiples medicamentos antivirales, incluyendo remdesivir y lopinavir más ritonavir, se han utilizado en la práctica clínica, si bien la seguridad y eficacia de éstos aún no están claros y están bajo evaluación clínica.²⁶

En un estudio se analizaron características específicas de pacientes con mal pronóstico en donde se identificó disminución progresiva de linfocitos y un aumento progresivo de la interleucina 6.¹⁷

Hui Chen y colaboradores diseñaron el índice de desregulación inmunológica como un marcador predictivo de mortalidad a los 28 días en pacientes de cuidados intensivos portadores de COVID-19, en donde encontraron una asociación directa con mejoría de la sobrevida de los pacientes con mayor recuento linfocitario y menor nivel de interleucina 6. Asimismo, el índice IL-6/linfocitos fue significativamente mayor en no sobrevivientes vs sobrevivientes 125.5 (56.9-267.4) vs 8.3 (2.1-23.4); ($p < 0.001$).²⁷

Por lo anterior se pretende emplear esta herramienta como un método predictivo de evolución hacia el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes que son hospitalizados con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, que permita seleccionar de forma temprana a pacientes que requieren de ventilación mecánica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó el estudio observacional y retrolectivo de una cohorte, en el cual se incluyeron pacientes internados en el Centro Médico ABC con el diagnóstico de neumonía por

SARS-CoV-2 de marzo a julio del año 2020, en quienes se realizaron mediciones de interleucina 6 y linfocitos de ingreso y se evaluó su progreso y desarrollo de complicaciones.

Se efectuó un análisis univariado de los factores seleccionados y se relacionó el nivel de índice de desregulación inmunológica con la aparición de SIRPA durante la estancia hospitalaria. El tratamiento estadístico de los datos se elaboró en SPSS v. 22.1, se examinaron medidas de frecuencia y se realizó el análisis de los factores de riesgo con pruebas de Fisher y χ^2 .

RESULTADOS

Se analizaron datos de un universo de 346 sujetos en quienes el rango de edad fue de los 39 a los 67 años, con un conjunto de 229 pacientes masculinos que corresponden al 66.1% del total de la población del estudio.

Se dividió al grupo en dos, de acuerdo con la aparición del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto durante su hospitalización. Un total de 132 pacientes cursaron con SIRPA, que representan 38.1%

Tabla 1: Características basales en pacientes con SIRPA vs pacientes sin SIRPA.

	SIRPA (n = 132)	Sin SIRPA (n = 214)	p
Edad (años)	58.76 (48.92-67.91)	48.86 (39.04-61.53)	< 0.001
Sexo (masculino)	100 (75.76)	129 (60.28)	0.003
SOFA score	6 (5-9)	2 (2-3)	< 0.001
Comorbilidades			
Hipertensión	79 (61.72)	164 (77)	0.003
Cardiopatía isquémica	3 (2.34)	6 (2.86)	0.776
ERC	4 (3.13)	4 (1.90)	0.47
Diabetes	32 (25.2)	26 (12.26)	0.002
EPOC	4 (3.17)	3 (1.42)	0.275
Neoplasia	0	0	-
Signos vitales			
Temperatura, °C	36.5 (36-36.8)	36.4 (36-37)	0.631
Frecuencia cardíaca (lpm)	81 (75.5-90)	81 (74-89)	0.285
Frecuencia respiratoria (rpm)	23 (20-30)	20 (18-22)	< 0.001
TAM, mmHg	86.16 (79.5-90)	86.66 (81.66-93)	0.077
SpO ₂ /FiO ₂ ratio	125 (84-165)	227.5 (215-240)	< 0.001
Exámenes de laboratorio			
Leucocitos, $\times 10^9$ por L	8.8 (6.2-13.05)	6.65 (5.2-8.7)	< 0.001
Linfocitos, $\times 10^9$ por L	0.915 (0.61-1.19)	1.065 (0.83-1.52)	< 0.001
Plaquetas, $\times 10^9$ por L	215 (159-276)	217 (172-289)	0.406
Hemoglobina, g/L	14.8 (13.65-15.95)	14.8 (13.6-16.2)	0.672
PCR ultrasensible, mg/mL	17.87 (9.08-30.885)	6.91 (2.58-13.87)	< 0.001
Procalcitonina, ng/mL	0.365 (0.13-1)	0.11 (0.06-0.22)	< 0.001
IL-6, pg/mL	143 (75.1-259.5)	43.25 (18.9-81.2)	< 0.001
IL-6/linfocitos	157 (74.5-323.5)	38 (16-79)	< 0.001
Dímero-D, μ g/mL	1046 (599.5-1720.5)	719.5 (452-1140)	< 0.001
Lactato deshidrogenasa, U/L	369.5 (288-439)	260 (205-322)	< 0.001
Creatinina, mg/L	0.95 (0.79-1.18)	0.84 (0.72-1.03)	< 0.001
Falla orgánica			
Choque séptico	14 (10.61)	1 (0.47)	< 0.001
LRA	50 (37.88)	33 (15.42)	< 0.001
Días de hospitalización			
Muerte a 30 días	18 (14-24)	7 (5-9)	< 0.001
	24 (18.6)	1 (0.47)	< 0.001

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TAM = presión arterial media; SpO₂/FiO₂ ratio = relación entre saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno; IL-6 = interleucina-6; SIRPA = síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

de la población estudiada. Los pacientes más graves se encontraban en el grupo con SIRPA, evidenciado por el nivel de SOFA con una media de 6, mientras que los del grupo control presentaban una media de 2. Con mayor frecuencia la comorbilidad fue la hipertensión arterial, que se encontró en 243 pacientes que corresponden al 70% de los individuos en el estudio (*Tabla 1*).

El análisis del índice de desregulación inmunológica arrojó un promedio de 157 en el grupo correspondiente a SIRPA, mientras que en el grupo control el promedio fue de 38. De los pacientes con diagnóstico de SIRPA 18.6% fallecieron mientras que en el grupo control sólo 0.47%. Otra variable con una diferencia importante entre ambos grupos fue la PCR que a su ingreso presentó una media de 17.8 en los pacientes del grupo con SIRPA y 6.9 en el grupo sin este diagnóstico. Al ingreso, los pacientes con SIRPA presentaron un nivel mayor de interleucina 6 con una media de 143 mientras que el grupo sin SIRPA presentó una media de 43 ($p = 0.001$) (*Figura 1*).

Se realizó una curva ROC para el análisis de la sensibilidad y especificidad del índice como predictor de evolución hacia SIRPA con un hallazgo de sensibilidad de 68.2% y una especificidad de 77% (*Figura 2*).

En la comparación de medias que se realizó para comprobar la relación del índice de desregulación inmunológica no hubo una variación significativa en relación con la severidad de SIRPA.

En el análisis por regresión logística se encontró una relación del índice de desregulación inmunológica con la aparición de SIRPA ($OR\ 1.0;\ 95\% IC\ 1.001-1.005;$ $p < 0.001$); otro componente que presentó asociación con evolución a SIRPA es la frecuencia respiratoria al ingreso ($OR\ 1.1;\ 95\% IC\ 1.04-1.15;$ $p < 0.001$).

DISCUSIÓN

Los resultados en el presente estudio permiten establecer la relación del índice de desregulación inmunológica como

un factor que se puede asociar de forma probabilística a la aparición del síndrome de dificultad respiratoria del adulto y así establecer medidas de control y manejo de forma temprana. Asimismo, revela congruencia con estudios previos en los que se ha demostrado un incremento en la mortalidad con un índice de desregulación mayor.

Los hallazgos en el estudio no podrían permitir la selección de qué pacientes se valorarían como candidatos para ventilación mecánica invasiva, ya que esto se realiza hasta ahora bajo un contexto clínico, bioquímico e imagenológico, aun así, el identificar un índice de desregulación elevado al ingreso del paciente podría generar una alarma sobre el riesgo de progreso a SIRPA.

Los descubrimientos del estudio corroboran la importancia de la tormenta de interleucinas dentro de la condición fisiopatológica de la neumonía por SARS-CoV-2, ya que las lesiones orgánicas se derivarán de este fenómeno a largo plazo.

Se deben realizar estudios con mayor cantidad de pacientes y relacionando diferentes factores de riesgo para tener evidencia más contundente sobre los hallazgos en este estudio y en diferentes poblaciones.

CONCLUSIONES

La predicción de complicaciones en el contexto de SARS-CoV-2 nos permitirá tomar medidas oportunas y así limitar posibles percances, la existencia de índices predictivos es una herramienta útil pero que requiere análisis múltiples y validados en distintas poblaciones para contar con un nivel de seguridad alto al tomar decisiones basadas en ellos.

En este estudio en particular, el índice de desregulación inmunológica se ha mostrado como un posible predictor de evolución hacia SIRPA, sin embargo, el establecimiento de medidas terapéuticas deberá continuar con relación a hallazgos clínicos, bioquímicos e imagenológicos, pudiéndose tomar en cuenta este índice como

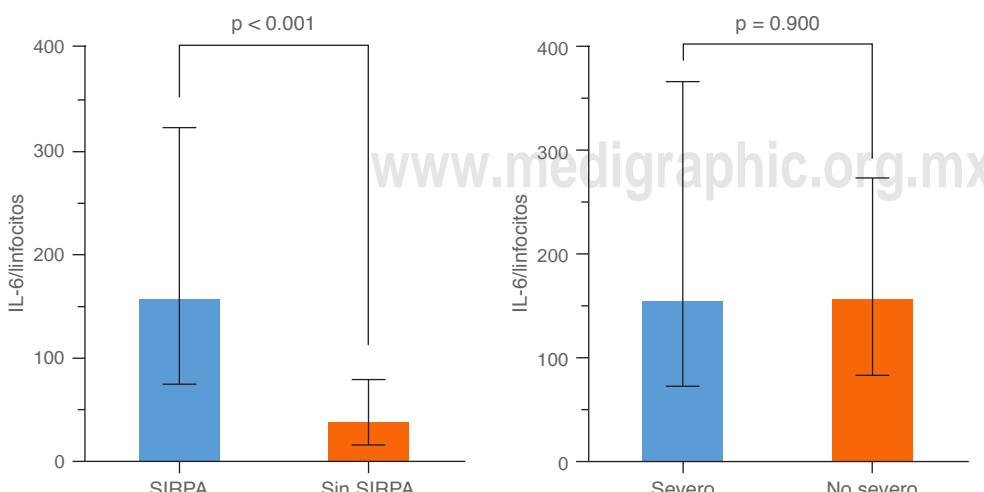


Figura 1:

Mediana de IL-6/linfocitos en pacientes sin SIRPA y con SIRPA (por categoría).

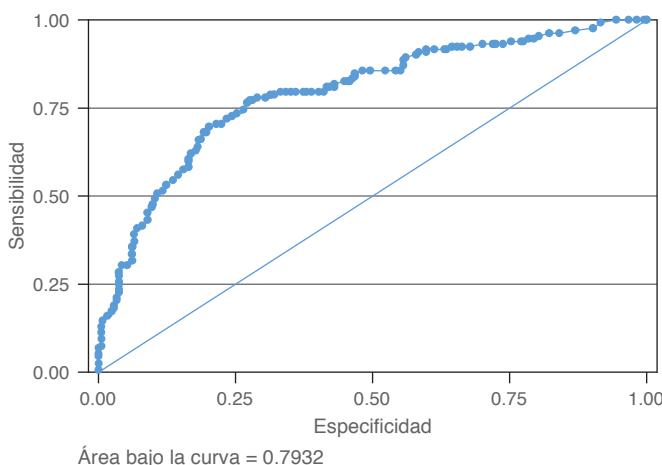


Figura 2: Curva ROC para predicción de SIRPA con IL-6/linfocitos. Punto de corte óptimo: ≥ 99 ; sensibilidad = 68.29%; especificidad = 77.13%; LR+ 2.9861; LR- 0.4111.

un posible factor pronóstico de mala evolución. Para establecer un punto de corte específico se requiere realizar más estudios y en poblaciones mayores. Mientras tanto, por la evidencia encontrada en este estudio, los autores buscan aportar un contexto preventivo para los pacientes que ingresen a una unidad hospitalaria con riesgo de complicaciones asociadas a SARS-CoV-2 como SIRPA y se tomen las medidas necesarias para su manejo.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Available in: <https://www.who.int>
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
- 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(4):536-544.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192.
- Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361(9371):1767-1772.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1953-1966.
- Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368-373.
- Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003;200(3):282-289.
- Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361(9371):1773-1778.
- 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(7798):270-273.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-1263.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422.
- Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(12):917-927.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
- Wan S, Yi Q, Fan Sh, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832 (preprint).
- Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;57:102833.
- Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med*. 2004;10(12 Suppl):S98-S97.
- Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56.
- Matthys P, Dillen C, Proost P, Heremans H, Van Damme J, Billiau A. Modification of the anti-CD3-induced cytokine release syndrome by anti-interferon-gamma or anti-interleukin-6 antibody treatment: protective effects and biphasic changes in blood cytokine levels. *Eur J Immunol*. 1993;23(9):2209-2216.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(8):959-970.
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-457.
- Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet*. 2004;363(9404):203-209.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265(3):621-636.
- Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967-1976.
- Kalaria DR, Parker K, Reynolds GK, Laru J. An industrial approach towards solid dosage development for first-in-human studies: Application of predictive science and lean principles. *Drug Discov Today*. 2020;25(3):505-518.
- Chen H, Wang J, Su N, Bao X, Li Y, Jin J. Simplified immune-dysregulation index: a novel marker predicts 28-day mortality of intensive care patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1645-1647.
- Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS. Methods in observational epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996.
- Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. New York: Wiley & sons; 1981.
- Chávez-Íñiguez JS, García-García G, Lombardi R. Epidemiología y desenlaces de la lesión renal aguda en Latinoamérica. *Gac Med Mex*. 2018;154(Suppl: 1):6-14.

Patrocinios: Ninguno.

Relación de conflictos de intereses: Ninguno.

Correspondencia:

Dr. Cristhian Josué Gaytán García

Sur 136 Núm. 116,
Col. Las Américas, 01120,
Álvaro Obregón, Ciudad de México.
Teléfono: 55 5320-800, ext. 2052
E-mail: cri_jth@hotmail.com